



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

Ana Cristina Nogueira Órfão

Janeiro'2017



TRABALHO FINAL

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

Clínica Universitária de Pneumologia

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

Ana Cristina Nogueira Órfão

Orientado por:

Dra. Paula Maria Martins Monteiro

Janeiro'2017

Resumo

O surgimento de estirpes de *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) multirresistentes tem vindo a ameaçar o controlo global da tuberculose (TB). Entre os diversos fatores de risco para resistência, o tratamento prévio para a TB com duração superior a 1 mês é o mais importante. A crescente proporção de tuberculose multirresistente (TB-MR) entre os novos doentes sugere transmissão ativa. A melhor forma de prevenir a transmissão de *M. tuberculosis*, bem como a seleção de linhagens com maior resistência, é o diagnóstico imediato, utilizando métodos fenotípicos ou genotípicos, e o início de um tratamento eficaz e de qualidade garantida. Esforços para incrementar a disponibilidade do teste de sensibilidade aos antibacilares (TSA), a principal barreira ao nível do diagnóstico, devem ser o primeiro passo para melhorar o tratamento. O tratamento atual da TB-MR é longo e afetado por uma elevada frequência de eventos adversos farmacológicos, adesão subótima, baixas taxas de sucesso e custos elevados. Recentemente, foram avaliados regimes de tratamento mais curtos, baseados numa combinação de fármacos eficazes de segunda linha, que mostraram resultados muito promissores. Uma redução significativa dos custos e uma maior taxa de adesão estão entre as principais vantagens destes regimes. A disponibilidade de um TSA de segunda linha permite oferecer um regime de tratamento individualizado de acordo com o padrão de resistência do doente, o qual é preferível em relação ao uso de esquemas padronizados. A necessidade de melhorar o tratamento da TB-MR tem levado a um aumento do investimento na investigação de novos fármacos e, recentemente, dois novos fármacos, bedaquilina e delamanid, foram aprovados. Como adjuvante da terapêutica farmacológica, a ressecção pulmonar parcial eletiva deve ser considerada se a terapêutica farmacológica por si só não puder garantir a cura e quando forem cumpridos critérios específicos.

O presente trabalho visa abordar, sucintamente, as diferentes problemáticas relacionadas com a TB-MR, nomeadamente a epidemiologia a nível mundial e em Portugal, o diagnóstico, a prevenção e o tratamento da TB-MR.

Palavras-chave: tuberculose multirresistente, prevenção, diagnóstico, tratamento.

“O Trabalho Final exprime a opinião do autor e não da FML”

Abstract

The emergence of multiresistant *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) strains has threatened global control of tuberculosis (TB), especially in the European region. Among the various risk factors for resistance, previous treatment for tuberculosis over a month is the most important. The increasing proportion of multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB) amongst new patients suggests active transmission. The best way to prevent the transmission of *M. tuberculosis*, as well as the selection of strains with greater resistance, is the immediate diagnosis, using phenotypic or genotypic methods, and the beginning of an effective and quality treatment. Efforts to increase the availability of drug-susceptibility testing (DST), so far the major diagnosis barrier, is the first step to improve treatment. The current treatment of MDR-TB is long and affected by a high frequency of pharmacological adverse events, suboptimal adherence, low success rates and high costs. Recently, shorter treatment regimens, based on a combination of effective second-line drugs, have been evaluated and have shown very promising results. A significant reduction in costs and higher adhesion rates are among the main advantages of these regimens. The availability of a second-line DST allows an individualized treatment regimen according to the patient's resistance pattern, which is preferred over the use of standardized regimens. The need of MDR-TB treatment improvement has led to increased research investment for new drugs and, recently, two new drugs, bedaquilin and delamanid, were approved. As adjuvant to pharmacological therapy, elective partial pulmonary resection should be considered if pharmacological therapy cannot by itself guarantee cure and when specific criteria are met.

The present work aims to summarize the different issues related to MDR-TB, namely the epidemiology worldwide and in Portugal, the diagnosis, prevention and treatment of MDR-TB.

Key-words: multidrug-resistant tuberculosis, prevention, diagnosis, treatment.

Lista de Siglas e Abreviaturas

- ADN: ácido desoxirribonucleico
- ARN: ácido ribonucleico
- ART: *antiretroviral therapy* (terapêutica antirretroviral)
- ATP: *adenosine triphosphate* (trifosfato de adenosina)
- BDQ: bedaquilina
- CDC: *Centers for Disease Control and Prevention* (Centros de Controle e Prevenção de Doenças)
- CFZ: clofazimina
- DGS: Direção Geral da Saúde
- DOT: *directly observed therapy* (terapêutica diretamente observada)
- EMB: etambutol
- HPV: Hospital Pulido Valente
- IGRA: *interferon-gamma release assay* (ensaio de libertação do interferão-gama)
- INH: isoniazida
- KM: canamicina
- LFX: levofloxacina
- LPA: *line probe assay*
- M. tuberculosis: Mycobacterium tuberculosis*
- MXF: moxifloxacina
- MNT: micobactérias não tuberculosas
- MODS: *microscopic-observation drug-susceptibility* (observação microscópica da sensibilidade aos fármacos)
- MR: multirresistente
- OMS: Organização Mundial de Saúde
- PAS: ácido ρ -aminossalicílico
- PCR: *polymerase chain reaction* (reação em cadeia da polimerase)
- PTO: protionamida
- PZA: pirazinamida
- SIDA: Síndrome de Imunodeficiência Adquirida
- SNP: *single nucleotide polymorphism* (polimorfismo de um único nucleótido)
- STREAM: *Evaluation of a Standardized Treatment Regimen of Anti-tuberculosis Drugs for Patients with Multidrug-resistant Tuberculosis* (avaliação de um esquema de

tratamento padronizado de fármacos antituberculosos para doentes com tuberculose multirresistente)

TB: tuberculose

TB-MR: tuberculose multirresistente

TB-MR/RR: tuberculose multirresistente/resistente à rifampicina

TB-RR: tuberculose resistente à rifampicina

TB-XDR: tuberculose extremamente resistente

TSA: Teste de Sensibilidade aos Antibacilares

VIH: Vírus da Imunodeficiência Humana

Índice de Matérias

Resumo	i
Abstract.....	ii
Lista de Siglas e Abreviaturas	iii
1. Introdução	1
1.1. Conceitos Gerais	1
1.2. Objetivos da Revisão	2
2. Materiais e Métodos.....	2
3. Epidemiologia.....	3
3.1. Tuberculose Multirresistente no Mundo	3
3.1.1. Cobertura do Teste de Sensibilidade aos Antibacilares	4
3.1.2. Cobertura do tratamento.....	5
3.2. Tuberculose Multirresistente em Portugal	6
3.3. Tuberculose Multirresistente no Departamento de Infeciologia Respiratória do Hospital Pulido Valente.....	7
4. Resistência aos fármacos antibacilares	10
4.1. Conceito de resistência	10
4.2. Tipos de resistência.....	10
4.3. Mecanismos de resistência.....	11
4.4. Fatores de Risco para Resistência.....	12
5. Diagnóstico da Tuberculose Multirresistente	12
5.1. Testes Fenotípicos.....	13
5.2. Testes Genotípicos	14
6. Coinfecção VIH e Tuberculose Multirresistente	16
7. Tratamento da Tuberculose Multirresistente	17
7.1. Considerações gerais e princípios do tratamento.....	17
7.2. Terapêutica farmacológica.....	17

7.2.1.	Regimes terapêuticos.....	19
7.2.2.	Duração do tratamento	20
7.2.3.	Novos fármacos e fármacos repropostos.....	23
7.2.4.	Monitorização da resposta ao tratamento.....	25
7.2.5.	Eficácia do tratamento.....	26
7.2.6.	Efeitos adversos.....	27
7.2.7.	Custo associado ao tratamento	28
7.3.	Terapias adjuvantes.....	29
7.3.1.	Cirurgia.....	29
7.3.2.	Suporte nutricional	29
7.3.3.	Imunoterapia.....	30
8.	Implicações Clínicas	30
8.1.	Saúde Pública.....	30
8.2.	Cuidados Paliativos.....	30
9.	Estratégias de controlo da infeção e prevenção da transmissão	31
9.1.	Investigação de contactos	32
9.2.	Medidas de controlo da infeção	32
9.3.	Quimioterapia preventiva.....	34
10.	Perspetivas futuras	36
11.	Conclusão.....	37
12.	Agradecimentos	39
	Referências.....	40
	Anexos	45
	Anexo I	45

Índice de Figuras e Tabelas

Figura 3.2.1 - Evolução do número de casos de TB-MR em Portugal	6
Figura 3.2.2 - Evolução do sucesso terapêutico da TB-MR em Portugal.....	7
Figura 3.3.1 - Casos de TB internados no Departamento de Infeciologia do HPV de 2010 a 2015.	8
Figura 3.3.2 - Idade dos doentes internados com TB-MR.....	8
Figura 3.3.3 - Fármacos utilizados no tratamento da TB-MR.	9
Figura 3.3.4 - Classificação da OMS aplicada aos doentes internados com TB-MR..	9
Figura 3.3.5 - Estado dos doentes com TB-MR à data de alta do internamento.	9
Figura 7.2.3.1 – Regimes de tratamento STREAM.....	24
 Tabela 7.2.1 – Fármacos recomendados para o tratamento da TB-MR/RR.	18
Tabela 7.2.6.1 – Efeitos adversos comuns dos fármacos usados no tratamento da TB-MR.....	28

1. Introdução

1.1. Conceitos Gerais

A tuberculose (TB) existe há milénios e continua a ser um importante problema de saúde global [1], apesar dos esforços e do investimento financeiro por parte dos governos e organizações não-governamentais em programas de controlo da doença durante os últimos 20 anos [2]. Contudo, os investimentos têm sido escassos quando comparados, por exemplo, com aqueles feitos para enfrentar a pandemia da SIDA [3] e, em países com baixa incidência, o compromisso político e a consciencialização em relação à TB têm vindo a diminuir, provavelmente porque a TB é vista como um problema principalmente dos países em desenvolvimento [4].

A TB causa doença em milhões de pessoas todos os anos e, em 2015, foi uma das 10 principais causas de morte em todo o mundo, situando-se acima do VIH/SIDA como uma das principais causas de morte por doença infecciosa [1]. No entanto, ganhos consideráveis foram feitos no controlo da TB, já que a incidência global da TB tem vindo a diminuir a uma média anual de 2,2% e a mortalidade foi reduzida em 45% [5][6].

As doenças infecciosas causadas por micobactérias diferem de quase todas as outras infeções bacterianas pela exigência de uma duração muito longa do tratamento, a fim de conseguir uma cura sem recidiva com as terapêuticas atualmente disponíveis. Este é especialmente o caso da TB quando é multirresistente (MR) [7].

O desenvolvimento de resistência aos fármacos em *Mycobacterium tuberculosis* (*M. tuberculosis*) foi documentado pela primeira vez no final de 1940, pouco depois da terapêutica antibiótica ter sido introduzida para o tratamento da TB [8].

A TB multirresistente (TB-MR) é definida como a presença de resistência à rifampicina e à isoniazida, os dois fármacos antituberculosos mais eficazes [1]: a isoniazida é o melhor fármaco bactericida e a rifampicina o melhor fármaco esterilizante. Portanto, a perda de resposta a ambos significa que os doentes permanecem infecciosos durante muito mais tempo [9]. A TB extremamente resistente (TB-XDR) define-se pela presença de resistência adicional a qualquer fluoroquinolona e a pelo menos um agente injetável de segunda linha [10].

A TB-MR continua a ameaçar o controlo global da TB e permanece como um importante problema de saúde pública em muitos países [1]. Nos últimos anos, o número de doentes com TB-MR tem aumentado dramaticamente [6].

1.2. Objetivos da Revisão

Esta revisão da literatura tem como objetivo abordar, de uma forma sucinta, as diferentes problemáticas relacionadas com a TB-MR, nomeadamente a epidemiologia (a nível mundial e em Portugal), a resistência aos antibacilares (com especial enfoque nos fatores de risco para o seu desenvolvimento), o diagnóstico, a prevenção e o tratamento da TB-MR (em particular os avanços recentemente realizados), a importância da coinfeção VIH e TB-MR, as implicações clínicas da TB-MR, as estratégias de controlo da infeção e prevenção da sua transmissão na comunidade e, por último, as perspetivas futuras desta temática.

2. Materiais e Métodos

A pesquisa de artigos científicos foi concretizada no período decorrente entre 29 de setembro de 2016 e 17 de novembro de 2016, tendo sido selecionados artigos escritos em língua portuguesa e inglesa, com data de publicação entre 2000 e 2016.

As palavras-chave utilizadas na pesquisa foram “tuberculose multirresistente”, “*multidrug-resistant tuberculosis*” e “*multiresistant tuberculosis*”.

Na pesquisa de artigos foi utilizada a base de dados do *pubMed*, bem como os sites da Organização Mundial de Saúde (OMS), do Centro de Controlo e Prevenção de Doenças (CDC) e da Direção Geral da Saúde (DGS). Além disso, foram ainda pesquisados artigos na revista *The New England Journal of Medicine* e em revistas das especialidades relacionadas com o tema, nomeadamente:

- Infeciologia - *Immunity, Lancet Infectious Diseases, Clinical Infectious Diseases, Emerging Infectious Diseases, The Journal of Infectious Diseases, Tuberculosis e International Journal of Tuberculosis and Lung Disease*;
- Pneumologia: *The Lancet Respiratory Medicine, American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine, Thorax, European Respiratory Journal, European Respiratory Review, Chest Journal* e Revista Portuguesa de Pneumologia.

A metodologia consistiu na seleção dos artigos científicos melhor relacionados com os temas a abordar nesta revisão, nomeadamente epidemiologia (mundial e em Portugal); resistência aos antibacilares; diagnóstico, prevenção e tratamento da TB-MR; coinfeção VIH e TB-MR; implicações clínicas da TB-MR ao nível da saúde pública e cuidados paliativos; controlo da infeção e prevenção da transmissão da TB-MR.

3. Epidemiologia

3.1. Tuberculose Multirresistente no Mundo

Em relatórios globais anteriores da TB, as estimativas do peso da TB resistente aos fármacos concentraram-se na TB-MR. Em maio de 2016, a OMS emitiu uma orientação de que os doentes com TB resistente à rifampicina (TB-RR), com ou sem resistência a outros fármacos, devem ser tratados com um regime de tratamento TB-MR [1].

A TB-MR representa um desafio particular na Região Europeia da OMS, que tem 9 dos 30 países com níveis mais elevados de TB-MR no mundo [1].

Estima-se que, em 2015, a nível mundial, tenham ocorrido 480.000 novos casos de TB-MR, incluindo casos de TB-MR primária e adquirida, e mais 100.000 casos de TB-RR, com os casos de TB-MR a representarem 83% do total global de casos de tuberculose multirresistente/resistente à rifampicina (TB-MR/RR). Os países com o maior número de casos de TB-MR/RR (45% do total global) são a China, a Índia e a Federação Russa. Se todos os casos de TB pulmonar notificados em 2015 tivessem sido testados para a resistência aos fármacos, cerca de 340.000 teriam TB-MR/RR [1].

Cerca de 3,9% dos novos casos e 21% dos casos previamente tratados tinham TB-MR/RR [1]. Contudo, o número absoluto de TB-MR entre os novos casos é maior do que entre os doentes previamente tratados. Nestes doentes, a presença de estirpes resistentes aos fármacos é frequentemente insuspeitada [7].

Infelizmente, estas estimativas da prevalência não podem ser diretamente traduzidas em estimativas da proporção de casos incidentes de TB-MR que resultam de transmissão primária. Por exemplo, quando os indivíduos estão infetados com estirpes resistentes e, posteriormente, desenvolvem TB-MR numa área onde o Teste de Sensibilidade aos Antibacilares (TSA) não é feito rotineiramente para os novos casos, esses doentes são inicialmente notificados como tendo TB suscetível e, só depois de não responderem ao tratamento inicial, são notificados como tendo TB-MR (previamente tratada) [11].

Na última década, a proporção de casos de TB-MR aumentou de forma constante na Região Europeia: triplicou entre os casos previamente tratados e aumentou cinco vezes entre os novos casos. A crescente proporção de TB-MR entre os novos doentes é uma questão de grande preocupação em muitos países, uma vez que sugere a transmissão ativa de estirpes de *M. tuberculosis* MR, com um papel importante para a prisão e hospitalização, possivelmente devido a medidas insuficientes de controlo da infeção

nessas instalações [7][12]. Além disso, em ambientes de alta incidência onde a reinfeção é comum, uma fração desconhecida de pessoas previamente tratadas para a TB terá sido infectada por TB-MR não relacionada com a sua infecção anterior e, assim, as taxas de transmissão são suscetíveis de ser sistematicamente subestimadas [5].

Globalmente, 132.120 casos de TB-MR/RR foram notificados à OMS em 2015, o que representa apenas 40% da estimativa global de 340.000 casos de TB-MR/RR entre doentes com TB pulmonar notificados em 2015, e 23% dos 580.000 novos casos que se estima terem ocorrido nesse ano. Estes dados traduzem a persistência de uma grande lacuna na deteção da TB-MR/RR, refletindo não só a subnotificação de casos de TB detetados (especialmente em países com grandes setores privados), bem como o subdiagnóstico (principalmente em países onde há grandes obstáculos geográficos ou financeiros no acesso aos cuidados) [1].

Em 2015, houve cerca de 250.000 mortes por TB-MR/RR. Esta estimativa é ligeiramente superior às estimativas de mortes por TB-MR publicadas em recentes relatórios globais da TB devido à inclusão de óbitos de todos os casos com TB-RR (e não apenas aqueles com TB-MR) [1].

3.1.1. Cobertura do Teste de Sensibilidade aos Antibacilares

A confirmação diagnóstica da TB e da resistência aos fármacos é essencial para assegurar que os doentes com TB são corretamente diagnosticados e têm acesso ao tratamento apropriado o mais rapidamente possível [13].

O acesso universal ao TSA pode ser definido como a realização de TSA pelo menos para a rifampicina para todos os casos de TB, assim como TSA pelo menos para fluoroquinolonas e agentes injetáveis de segunda linha para todos os casos de TB-RR [1].

Globalmente, a principal barreira para o diagnóstico é a falta de acesso ao TSA em laboratórios de qualidade garantida [5]. Embora um sistema de vigilância da TB exista na maioria dos países, a complexidade associada ao TSA não permite a sua realização por rotina em todos os doentes com TB recém-diagnosticada, devido à insuficiente capacidade laboratorial, infraestruturas ou recursos [8]. Mesmo entre os casos bacteriologicamente confirmados de TB, poucos foram testados para TB-MR, com níveis particularmente baixos em África e no Sudeste Asiático [1].

Nos últimos anos, tem havido um aumento progressivo da utilização de TSA. Globalmente, em 2015, 30% dos 3,4 milhões de novos casos de TB confirmados bacteriologicamente e casos previamente tratados, notificados globalmente, foram submetidos a testes de sensibilidade à rifampicina, com cobertura de 24% para os novos doentes e 53% para os doentes previamente tratados. Estes números representam um pequeno aumento na cobertura de TSA para a rifampicina desde 2014 (22% dos novos casos de TB e casos previamente tratados) e grandes progressos desde 2009 (4,9%). A Região Europeia da OMS é a única parte do mundo em que a cobertura do TSA se manteve comparativamente estável a um nível elevado (cerca de 69% em 2015) [1].

3.1.2. Cobertura do tratamento

Globalmente, em 2015, o número de doentes com TB-MR inscritos para tratamento de segunda linha foi de 124.990, um aumento de 13% em relação a 2014, quando 110.587 doentes iniciaram o tratamento. O número de casos que iniciou o tratamento da TB-MR em 2015 foi equivalente a 95% dos 132.120 doentes com TB-MR/RR notificados nesse ano. No entanto, a crise de deteção e tratamento da TB-MR continua, já que os 124.990 doentes que iniciaram o tratamento de segunda linha em 2015 apenas representam cerca de 37% dos 340.000 casos de TB-MR/RR estimados entre os doentes com TB pulmonar notificados em 2015 e 20% da estimativa de incidência. Em 2015, cinco países responderam por mais de 60% da lacuna entre o início do tratamento da TB-MR e o número estimado de casos de TB-MR/RR incidentes: Índia, China, Federação Russa, Indonésia e Nigéria [1].

Várias razões podem ser responsáveis pelo facto do número de doentes que inicia o tratamento da TB-MR estar aquém do número total de doentes identificados como elegíveis para o tratamento, nomeadamente um fornecimento inadequado de fármacos de segunda linha, morte ou perda do seguimento do doente antes do início do tratamento e ainda outras deficiências programáticas. Em adição à falta de coordenação entre os serviços de diagnóstico e terapêutica, inúmeros fatores podem afetar a proporção de casos de TB-MR diagnosticados versus os casos que iniciam o tratamento: pode haver transmissão incompleta dos casos detetados (devido à fraca interligação entre os registos clínicos e laboratoriais), os doentes submetidos a tratamento não são enumerados nas estatísticas oficiais (como muitas vezes acontece quando os doentes são

tratados no sector privado), os doentes iniciaram o tratamento sem confirmação laboratorial da TB-MR e o tratamento começou após o ano de notificação [14].

No entanto, atingir a meta de acesso universal ao tratamento da TB-MR requer o fortalecimento dos serviços de saúde em geral, uma vez que melhorar apenas as taxas de início do tratamento num programa pobre provavelmente é ineficaz e pode aumentar as taxas de resistência aos fármacos, bem como promover a sua transmissão [15].

3.2. Tuberculose Multirresistente em Portugal

No âmbito do Programa Nacional para a Infecção VIH/SIDA e TB, a DGS divulgou a 23 de setembro de 2016 os dados nacionais provisórios relativos à TB-MR em 2015.

Em 2015, ocorreram em Portugal 23 casos de TB multirresistente, representando 2,3% dos casos testados e 1% do total de casos de TB notificados. De entre os 23 casos multirresistentes, 5 casos eram extremamente resistentes (TB-XDR), representando 22% do total de casos multirresistentes. Na **Figura 3.2.1**, está representada a evolução do número de casos de TB-MR em Portugal (excluindo os casos de TB-XDR).

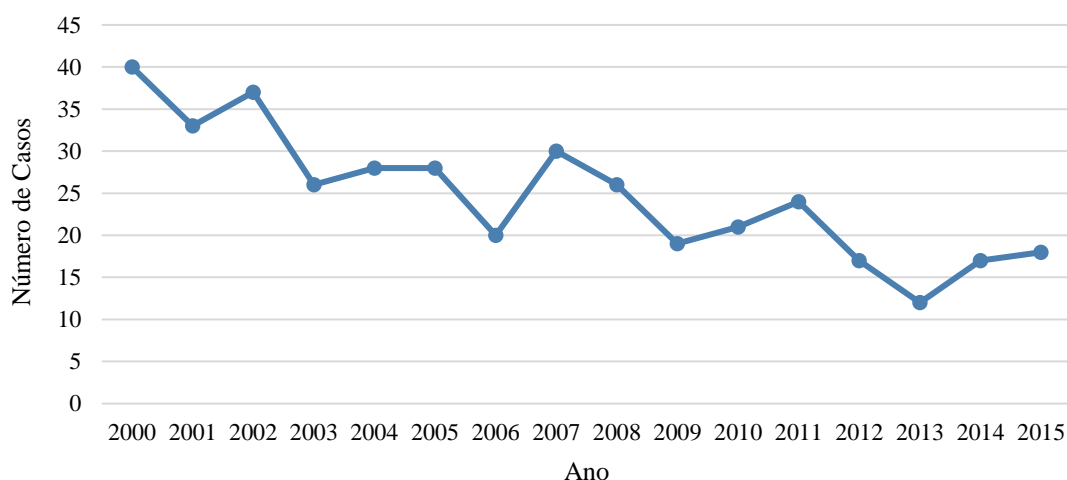


Figura 3.2.1 - Evolução do número de casos de TB-MR em Portugal (DGS, 2016).

Dos 23 casos multirresistentes, 9 casos (39%) tinham recebido tratamento anterior para a TB.

Em 2015, foram notificados casos de TB-MR na região de Lisboa e Vale do Tejo (12 casos), Norte (3 casos), Alentejo (1 caso), Algarve (1 caso) e Madeira (1 caso).

11 casos de TB-MR (61%) tinham nascido em Portugal. Dos restantes casos, nascidos fora de Portugal (7 casos), 5 eram oriundos de África (2 de Angola, 1 de Cabo Verde e 1 da Guiné Conacri) e 2 da Europa de Leste (1 da Moldávia e 1 da Ucrânia).

O sucesso terapêutico dos casos de TB-MR é analisado ao fim de 2 anos, uma vez que o curso terapêutico é significativamente mais demorado do que as formas suscetíveis da doença. Assim, é possível analisar agora o sucesso terapêutico da coorte de doentes multirresistentes diagnosticados em 2013. Em 2013, 76,5% dos casos de TB-MR notificados completaram com sucesso o tratamento. Verificou-se uma ligeira descida da taxa de sucesso do tratamento relativamente à coorte de 2012, em que 77,3% dos casos de TB-MR notificados tinham completado o tratamento com sucesso. Apesar disso, em geral, o sucesso terapêutico das formas multirresistentes tem vindo a melhorar (**Figura 3.2.2**), provavelmente traduzindo já o efeito da centralização destes casos em centros de referência para a TB-MR [16].

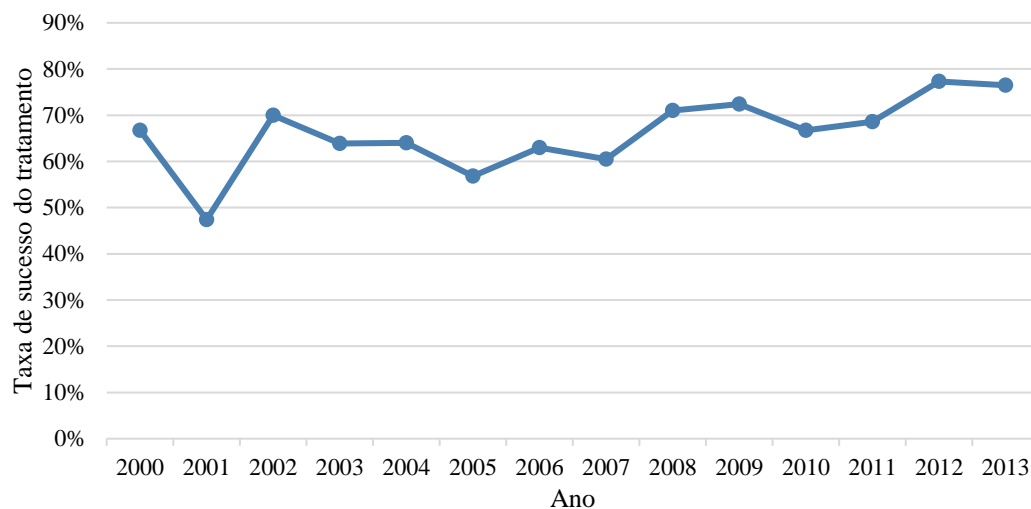


Figura 3.2.2 - Evolução do sucesso terapêutico da TB-MR em Portugal (DGS, 2016).

3.3. Tuberculose Multirresistente no Departamento de Infeciologia Respiratória do Hospital Pulido Valente

Os dados seguidamente anunciados foram obtidos a partir da base de dados do Departamento de Infeciologia Respiratória do Hospital Pulido Valente (HPV). Foi analisado o período de 2010 a 2015 e considerada a data do internamento mais recente, no caso de doentes com múltiplos internamentos. Os dados nos quais foi baseado esta análise são parcialmente apresentados no **Anexo I**.

De 2010 a 2015, foram internados no Departamento de Infeciologia Respiratória do HPV 532 doentes com TB (**Figura 3.3.1**). Destes 532 doentes, 50 tinham TB multirresistente, entre os quais se incluíam 45 casos de TB-MR e 5 de TB-XDR. Assim, os casos de TB-MR representam 8,4% do total global de casos de TB e os casos de TB-XDR representam 10% do total de casos multirresistentes (TB-MR e TB-XDR).

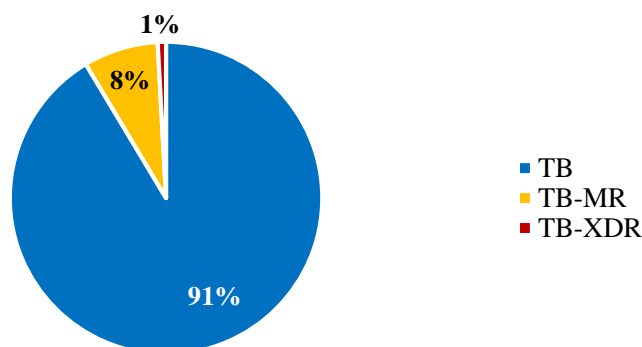


Figura 3.3.1 - Casos de TB internados no Departamento de Infeciologia do HPV de 2010 a 2015.

Dos 45 casos de TB-MR, 80% eram do sexo masculino (36 casos). Além disso, 38% eram VIH positivos (17 casos) e 29% tinham antecedentes de TB (13 casos).

38% dos casos de TB-MR (17 casos) nasceram fora de Portugal, sendo que 10 casos eram provenientes de África (5 de Cabo Verde, 4 de Angola e 1 da Guiné-Bissau) e 7 da Europa de Leste (4 da Roménia, 2 da Ucrânia, 1 da Moldávia).

A idade mediana dos doentes com TB-MR foi de 41 anos (**Figura 3.3.2**).

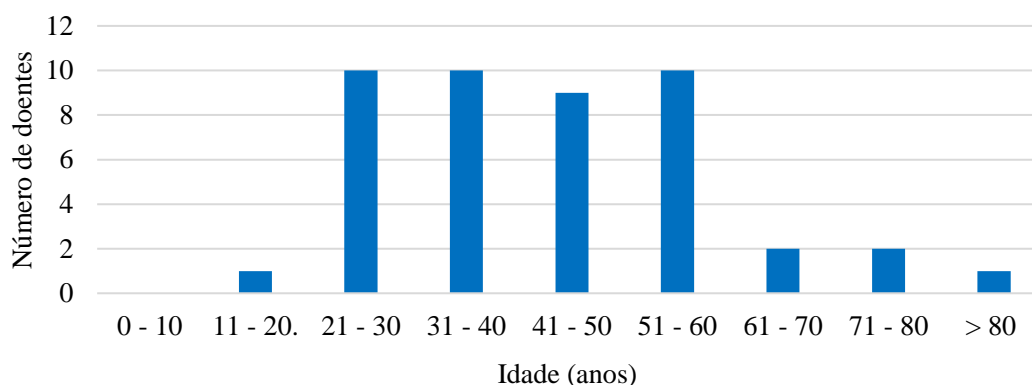


Figura 3.3.2 - Idade dos doentes internados com TB-MR.

Relativamente ao tratamento da TB-MR, a **Figura 3.3.3** apresenta os fármacos utilizados. A combinação de fármacos mais frequentemente utilizada, em 22% dos casos (10 doentes), foi a de ciclosserina, ácido ρ -aminossalicílico (PAS), moxifloxacina e linezolide.

A **Figura 3.3.4** inclui a classificação recomendada pela OMS para doentes com TB aplicada aos 45 doentes internados com TB-MR, sendo de realçar que 51% (23 doentes) se tratavam de novos casos, 18% (8 doentes) de insucesso terapêutico e 16% (7 doentes) de recidiva de TB-MR.

Em relação ao estado do doente à data da alta (**Figura 3.3.5**), a maioria (35 doentes, 78% dos casos de TB-MR) apresentava-se clinicamente melhorado, verificando-se o falecimento de 9% dos doentes (4 casos).

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

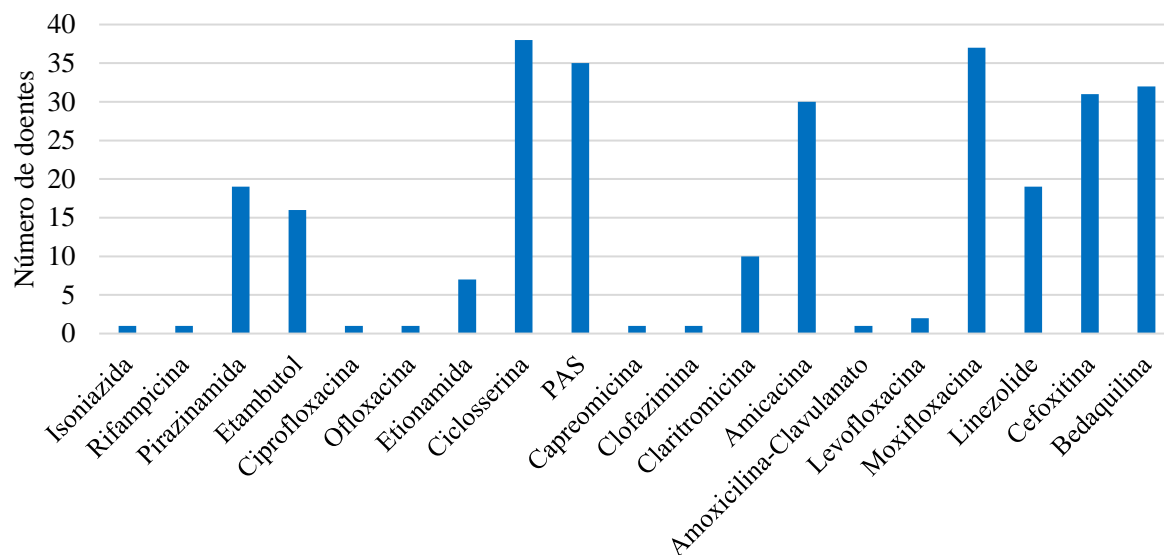


Figura 3.3.3 - Fármacos utilizados no tratamento da TB-MR.

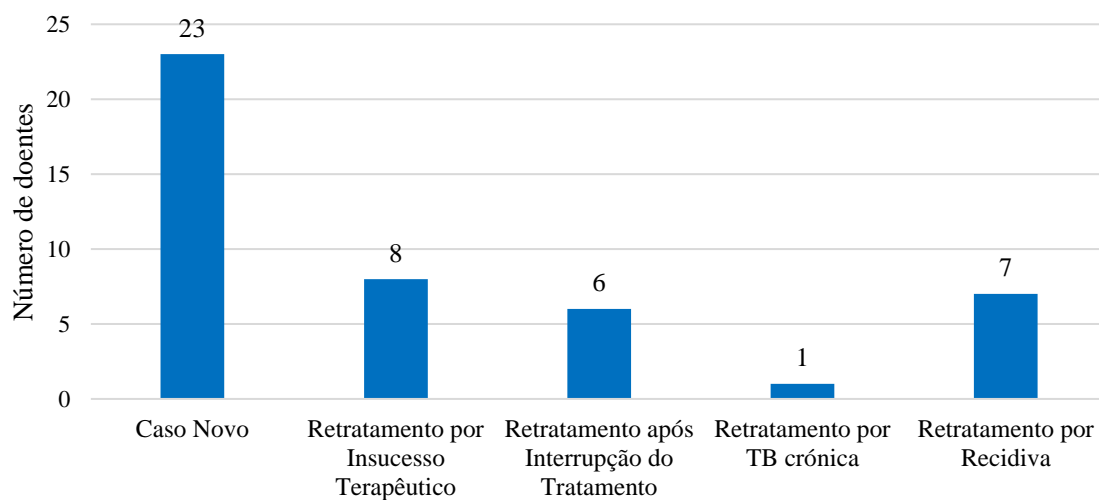


Figura 3.3.4 - Classificação da OMS aplicada aos doentes internados com TB-MR.

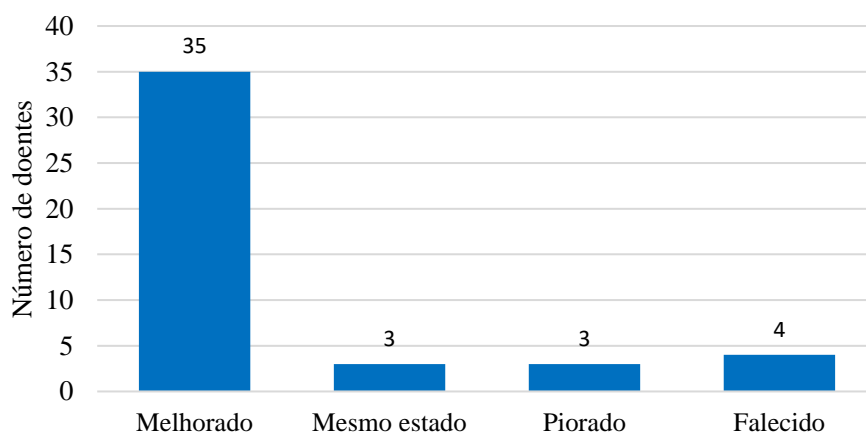


Figura 3.3.5 - Estado dos doentes com TB-MR à data de alta do internamento.

4. Resistência aos fármacos antibacilares

4.1. Conceito de resistência

A resistência aos fármacos está bem estabelecida como um resultado inevitável do uso de antibióticos. A hipótese inicial de que a aquisição de resistência reduziria sempre a aptidão bacteriana e, portanto, levaria a uma letalidade inferior e à diminuição da transmissão dessas estirpes foi refutada na década de 1950 [3]. As estirpes resistentes diferem das estirpes sensíveis na sua capacidade de crescer na presença de uma concentração mais elevada de um fármaco [17].

O tratamento baseado no uso de múltiplos fármacos, embora definitivamente benéfico, não é uma garantia absoluta contra o surgimento de infecções resistentes aos fármacos [10].

O desenvolvimento de resistência aos fármacos em *M. tuberculosis* resulta de mutações genéticas aleatórias, que ocorrem a uma frequência baixa e previsível, durante a replicação do ADN, em genes envolvidos com o mecanismo de ação dos fármacos [7][17][18][19]. A probabilidade de amplificação seletiva de uma estirpe resistente é mais alta na fase intensiva do tratamento, quando a população bacteriana é maior [20].

4.2. Tipos de resistência

Existem dois tipos de resistência aos fármacos em *M. tuberculosis*: a resistência genética e a resistência fenotípica. A resistência genética é devida a mutações em genes cromossômicos em bactérias em replicação, enquanto a resistência fenotípica ou tolerância ao fármaco é devida a mudanças epigenéticas na expressão gênica e modificação de proteínas que causam a tolerância aos fármacos em bactérias fora da fase replicativa. Os dois tipos de resistência têm sido responsáveis pelos inúmeros problemas no controlo eficaz da TB, com a resistência genética, como a presente na TB-MR, a causar problemas em todo o mundo, ao passo que a resistência fenotípica, mais subtil, implica um tratamento prolongado e com risco de recaída após o tratamento. A situação *in vivo* parece ser mais complexa e os dois tipos de resistência podem sobrepor-se e interconverter-se [10].

Além disso, pode ainda classificar-se a resistência como primária ou adquirida. A resistência primária é definida para os novos casos de TB recém-diagnosticada, em doentes que não receberam ou não relataram tratamento antituberculoso anterior durante mais do que um mês. É considerada resistência adquirida quando esta é encontrada em

doentes previamente tratados com fármacos antituberculosos durante mais do que um mês [21][22].

4.3. Mecanismos de resistência

M. tuberculosis pode desenvolver resistência aos fármacos através de vários mecanismos:

- As mutações podem ocorrer numa região muito bem definida do gene, levando a alterações do local de ligação do alvo. Este mecanismo está envolvido no desenvolvimento de resistência à rifampicina. Uma região de 81 pares de bases do gene *rpoB*, que codifica a subunidade β da ARN polimerase, possui mutações responsáveis pela resistência à rifampicina em aproximadamente 97% das estirpes resistentes, o que torna a resistência à rifampicina o alvo ideal para testes moleculares [7][10][23]. As mutações no gene *rpoB* geralmente resultam em resistência cruzada a todas as rifamicinas (rifampicina, rifabutina e rifapentina) [10][24].

- Mutações que conduzem a uma perda da capacidade de ativar um pro-fármaco. A isoniazida é um pró-fármaco que requer ativação *in vivo* por uma catalase-peroxidase regulada pelo gene *katG* [23][24]. Não é de surpreender que as mutações no gene *katG* causem resistência à isoniazida em 50 a 95% dos casos. Mutações noutras regiões também podem ser responsáveis pela resistência, principalmente mutações na região promotora *inhA*, que codifica o alvo da isoniazida ativada. Em média, 80 a 90% das estirpes resistentes à isoniazida apresentam mutações em *katG* ou *inhA*. Estas mutações conferem diferentes níveis de resistência à isoniazida: em contraste com as mutações *katG*, que normalmente causam alto nível de resistência, as mutações em *inhA* estão geralmente associadas a um baixo nível de resistência. Em alguns casos, a concentração sérica alcançável de isoniazida pode exceder a concentração inibitória mínima de estirpes com baixo nível de resistência à isoniazida e, assim, um baixo nível de resistência pode ser superado pelo uso de doses mais elevadas de isoniazida; portanto, vale a pena esclarecer o nível de resistência com o laboratório microbiológico. As mutações em *inhA* não só causam resistência à isoniazida, como também conferem resistência cruzada ao fármaco estruturalmente relacionado etionamida [7][10][20].

As mutações que conferem a resistência à rifampicina e à isoniazida não estão diretamente ligadas e, por isso, diferentes mutações são necessárias para que o *M. tuberculosis* deixe de ser suscetível e se torne multirresistente [9].

4.4. Fatores de Risco para Resistência

O tratamento anterior tem sido amplamente reconhecido como indutor da resistência de *M. tuberculosis* a múltiplos fármacos e estima-se que a prevalência de TB-MR seja até 10 vezes maior após o fracasso do tratamento [25]. Assim, o tratamento prévio para a TB com duração superior a 1 mês é o fator de risco mais importante, em particular no caso de monoterapia inapropriada, tratamento intermitente ou adição de fármacos individuais a regimes em falha, uma vez que facilita a seleção e transmissão de estirpes resistentes de *M. tuberculosis* [2][7][18][22].

O fornecimento inadequado ou irregular de fármacos, a qualidade inadequada dos fármacos disponíveis e a baixa exposição aos fármacos contribuem igualmente para o desenvolvimento de resistência em *M. tuberculosis* [7][25]. Estes fatores podem explicar o alto risco de TB-MR em doentes com TB nos países da antiga União Soviética, onde as graves ruturas de fornecimento de fármacos e uma interrupção nos serviços de saúde após o seu colapso há mais de duas décadas podem ter levado à má gestão da assistência ao doente, gerando altos níveis de TB-MR [8][14].

Outros fatores de risco proeminentes incluem contato próximo com um doente com TB-MR, migração, infeção por VIH (vide [seção 6](#)) e idade jovem (especialmente se idade < 65 anos) [7][12][25].

Em países com alta carga de TB-MR, a suspeita de resistência primária a *M. tuberculosis* é alta em todos os doentes com TB, mesmo quando não há fatores de risco, nomeadamente tratamento prévio [7].

5. Diagnóstico da Tuberculose Multirresistente

O diagnóstico da TB-MR baseia-se na deteção da resistência à rifampicina e isoniazida do organismo causador numa amostra clínica, normalmente expetoração, sendo que a qualidade e a quantidade da amostra podem afetar o desempenho do teste laboratorial [5]. Uma crescente variedade de novas ferramentas para o diagnóstico da TB-MR tornou-se disponível nos últimos anos, podendo ser utilizados métodos fenotípicos (convencionais), que envolvem a cultura de *M. tuberculosis* na presença de fármacos antituberculosos, e métodos genotípicos (moleculares), que identificam mutações específicas no genoma das bactérias associadas a resistência contra fármacos individuais [1][5][7].

A abordagem da TB-MR deve afastar-se urgentemente do rastreio direcionado a pessoas consideradas em risco [26], uma vez que este apenas detetará cerca de metade dos casos multirresistentes [5][27].

Algumas micobactérias não tuberculosas (MNT) apresentam características clínicas e radiológicas semelhantes às da TB. Devido à gravidade da TB-MR, é fundamental fazer-se um diagnóstico preciso: confundir doentes com MNT e TB-MR é um erro grave, e a TB-MR tem sido relatada como confundida com a doença causada pelas MNT em até 11% dos casos. É de realçar que todas as micobactérias são ácido-resistentes; muitas espécies ambientais causam doença pulmonar muitas vezes indistinguível da TB; em grande parte do mundo, o diagnóstico da TB ainda é apenas realizado por baciloscopia; a doença causada por MNT normalmente não responde a fármacos antituberculosos; e os doentes infetados por MNT têm fatores de risco semelhantes. O não diagnóstico de doença pulmonar causada por MNT resulta num tratamento inadequado e dispendioso, e na estigmatização das pessoas afetadas, com as suas importantes consequências sociais e económicas, pelo que os altos custos para o doente e para a sociedade devem levar os prestadores de cuidados de saúde a considerar MNT em todos os doentes com suspeita de TB [28].

5.1. Testes Fenotípicos

O TSA fenotípico permanece atualmente como o principal suporte para a deteção *in vitro* da resistência a fármacos em *M. tuberculosis* e baseia-se na identificação de crescimento bacteriano na presença de antibióticos [7], podendo ser obtido de uma forma direta ou indireta.

Os testes fenotípicos convencionais usam métodos indiretos de TSA. Em primeiro lugar, é necessário que o isolado seja cultivado e, de seguida, inoculado em meio sólido ou líquido, o que leva a um atraso considerável até que os resultados estejam disponíveis. As técnicas de cultura em meios sólidos tradicionais (como o meio Löwenstein-Jensen) são fiáveis e baratas, mas lentas, com um tempo total de resposta de 6 a 12 semanas após a colheita da amostra do doente. Os sistemas automatizados de meios líquidos são mais rápidos, com um tempo de resposta médio de 14 a 21 dias [5][7][17]. O longo tempo de espera até obtenção dos resultados leva a que haja o risco de doentes estarem a ser tratados com fármacos errados nesse intervalo de tempo, permitindo assim uma maior propagação de estirpes resistentes aos fármacos e a

promoção da seleção de linhagens com maior resistência. O rápido diagnóstico pode melhorar o prognóstico e evitar a emergência e propagação de maior resistência [29].

O TSA fenotípico direto proporciona um resultado direto através da inoculação da amostra de expetoração e, portanto, não precisa de ser cultivado. As amostras são inoculadas em meios contendo fármacos em concentrações críticas específicas, de modo que a presença de crescimento (detetada por uma mudança de cor ou pela identificação visual do crescimento microscópico) é indicativa da resistência fenotípica. Estes métodos são rápidos e de baixo custo, o que os torna adequados para uso em regiões com recursos limitados e com uma alta carga de TB. Os testes aprovados pela OMS incluem o ensaio da nitrato-redutase e a observação microscópica da sensibilidade aos fármacos (MODS) [5]. O ensaio MODS é muito rápido, de baixo custo, sensível e específico na detecção de *M. tuberculosis* e TB-MR diretamente a partir da expetoração, usando um meio líquido, e proporcionando resultados rápidos e confiáveis, sem necessidade de equipamentos de laboratório avançados [30]. É altamente sensível e específico para a rápida detecção de TB em comparação com a cultura líquida convencional [23].

5.2. Testes Genotípicos

Recentemente, com o aumento do conhecimento acerca da genômica micobacteriana, técnicas moleculares para detetar a resistência aos antibióticos foram estabelecidas. Estas técnicas têm como vantagens a diminuição significativa do tempo necessário para a determinação da sensibilidade aos fármacos antituberculosos, já que têm tempos de resposta de horas, e a possibilidade de omitir a cultura microbiológica. Têm como pré-requisito o conhecimento das mutações genéticas específicas que estão indubitavelmente associadas à resistência [7].

Como a monorresistência à rifampicina é relativamente rara, dado que a resistência à rifampicina está associada, em 80 a 95% dos casos, à resistência à isoniazida (exceto em doentes infetados pelo VIH), esta serve como um *surrogate marker* da TB-MR. Assim, os atuais métodos comerciais concentram-se principalmente na detecção da resistência à rifampicina e visam a região *hot-spot* para mutações do gene *rpoB* [7]. Dois tipos de ensaios genotípicos foram aprovados pela OMS: o sistema Xpert MTB/RIF e os *line probe assays* (LPAs) [5].

O único teste completamente automatizado capaz de detetar simultaneamente a presença de ADN do complexo de *M. tuberculosis* e a resistência à rifampicina é o ensaio Xpert MTB/RIF [7]. Este teste utiliza a amplificação automatizada e em tempo real de ácidos nucleicos para detetar *M. tuberculosis*, bem como polimorfismos de um único nucleótido (SNPs) no gene *rpoB* responsáveis pela resistência à rifampicina, fornecendo os resultados em menos de 2 horas, diretamente a partir de amostras de expetoração [5][23][29][31]. É executado num sistema fechado que pode ser usado em qualquer lugar e, além disso, não exige infraestruturas laboratoriais específicas nem competência do operador ou precauções de biossegurança [23][32]. Este teste diagnóstico é recomendado pela OMS como o primeiro teste a realizar quando se suspeita de TB-MR e quando a TB é suspeita em indivíduos infetados pelo VIH [7]. Em locais com baixa prevalência de TB-MR e onde o risco de TB-MR é baixo, ainda não há consenso sobre se a resistência à rifampicina deve ser confirmada utilizando uma segunda amostra antes do tratamento para a TB-MR ser iniciado, nomeadamente através de um teste rápido diferente ou de cultura em meio líquido [7][29]. Além disso, o teste tem mostrado resultados falsos negativos na presença de determinadas mutações *rpoB* que estão associadas a baixo nível de resistência à rifampicina [29].

Os LPAs envolvem a amplificação por PCR do ADN de *M. tuberculosis* seguido de hibridação dos produtos de PCR marcados com sondas oligonucleotídicas específicas. As mutações podem ser detetadas porque as sondas aplicadas não se ligam ao fragmento amplificado contendo a mutação ou podem ser detetadas utilizando sondas que são específicas para uma determinada mutação [29]. Os LPAs existem em duas principais formas comerciais: INNO-LipA Rif.TB (deteta a resistência à rifampicina) e Genotype MTBDR*plus* (permite a identificação de ADN de *M. tuberculosis* e da resistência à rifampicina e à isoniazida), proporcionando resultados em 48 horas a partir de amostras de esfregaço positivas ou de amostras cultivadas [1][5][23]. Apesar da elevada sensibilidade e especificidade quando usado em cultura de isolados, este ensaio tem uma sensibilidade mais baixa quando usado diretamente em amostras clínicas. Além disso, tem sido sugerido que a fiabilidade do ensaio em atuar como um marcador da TB-MR dependerá da prevalência de resistência à rifampicina na população [29].

Os testes de deteção de resistência à rifampicina são os mais confiáveis (sensíveis e específicos, se utilizados numa população de alto risco para TB-MR), enquanto a deteção da resistência à isoniazida por LPAs é altamente específica, mas o valor

preditivo negativo é baixo devido a mecanismos multifatoriais que causam a resistência [7].

Outro teste também disponível é o teste TB-Biochip, o qual permite, em menos de 12 horas, a detecção do ADN de *M. tuberculosis* em amostras respiratórias e a identificação de 27 SNPs no gene *rpoB*, 9 SNPs no gene *katG*, 5 mutações no gene *inhA* e 5 mutações na região intergênica *ahpC/oxyR*, todos eles responsáveis pela TB-MR. O TB-Biochip é tecnicamente exigente e requer infraestruturas de laboratório especializadas; portanto, a sua utilidade é limitada aos laboratórios de referência [23].

6. Coinfecção VIH e Tuberculose Multirresistente

A interação entre TB e infecção pelo VIH é caracterizada por uma alta probabilidade de progressão rápida para TB primária logo após a infecção por *M. tuberculosis* e da infecção tuberculosa latente para doença evidente em pessoas com infecção por VIH preexistente [7].

Os dados atualizados sobre a vigilância global da TB-MR mostram que os doentes infetados pelo VIH têm maior probabilidade de terem TB-MR do que os doentes não infetados pelo VIH, mas esta associação não é estatisticamente significativa e não é consistente entre as diferentes regiões pesquisadas [7]. Uma revisão sistemática recente [33] mostrou uma associação moderada da TB-MR com a infecção pelo VIH, particularmente em doentes com TB recém-diagnosticada.

Contudo, existe forte evidência de que as pessoas infetadas pelo VIH com TB-MR têm taxas de mortalidade mais altas em comparação com os doentes VIH negativos, sendo o diagnóstico oportuno da TB-MR crucial para reduzir a mortalidade. Em doentes infetados pelo VIH, os testes moleculares permitem uma taxa de detecção de casos que é aumentada em 45% em comparação com a baciloscopia [7].

O uso da terapêutica antirretroviral (ART) melhora os resultados para os doentes que estão coinfectados com VIH e TB-MR [29]. A OMS recomenda que, entre os doentes com TB-MR, a ART deve ser iniciada logo que possível (nas primeiras 8 semanas) após o início do tratamento antituberculoso, independentemente da contagem de células CD4 [7][29][34]. Clinicamente preocupante é a possibilidade de efeitos adversos decorrentes das toxicidades sobrepostas de fármacos antituberculosos e da ART [29].

A absorção dos fármacos em doentes infetados com VIH pode estar significativamente reduzida, resultando em níveis sanguíneos terapêuticos subótimos

apesar da estrita adesão ao regime de tratamento, pelo que a medição da concentração dos fármacos pode ser realizada para assegurar a exposição aos fármacos [7][17].

7. Tratamento da Tuberculose Multirresistente

7.1. Considerações gerais e princípios do tratamento

O tratamento antituberculoso visa curar o doente, evitar recaídas, prevenir as complicações e a morte, reduzir o potencial de transmissão para indivíduos suscetíveis e limitar a emergência e disseminação de estirpes resistentes aos fármacos [35].

O tratamento da TB-MR com as terapêuticas antituberculosas atualmente disponíveis é extremamente complexo para os sistemas médicos, sociais e de saúde pública, sendo longo e afetado por uma elevada frequência de eventos adversos dos fármacos, adesão subótima ao tratamento, custos elevados e baixas taxas de sucesso do tratamento [7].

As restrições de diagnóstico são a primeira barreira ao tratamento; portanto, esforços para incrementar a disponibilidade do TSA devem ser o primeiro passo para melhorar o tratamento. A segunda barreira é o acesso a um programa de tratamento de qualidade garantida assim que o diagnóstico tenha sido estabelecido [2].

7.2. Terapêutica farmacológica

Uma revisão da classificação anterior dos fármacos antituberculosos em cinco grupos diferentes (isto é, todos os agentes de primeira linha pertenciam ao grupo 1, enquanto que os grupos 2 a 5 continham fármacos de segunda linha caracterizados por uma menor eficácia e um perfil de segurança menos favorável) foi recentemente aprovada pela OMS com base nas evidências atuais de cada fármaco (**Tabela 7.2.1**) [35]. A claritromicina e outros macrólidos já não estão incluídos entre os fármacos a serem utilizados no tratamento da TB-MR [34].

A abordagem terapêutica da TB-MR requer o uso de múltiplos fármacos. A fase intensiva do tratamento, destinada a diminuir acentuadamente a carga bacteriana, refere-se ao período de tempo em que os doentes recebem o fármaco antituberculoso injetável, diariamente, durante os primeiros 8 meses (devido à toxicidade cumulativa, um tratamento mais longo aumentaria a possibilidade de ototoxicidade e nefrotoxicidade) [5][29][34][36]. Segue-se uma fase de consolidação, com uma duração total de pelo menos 6 meses, formada com os restantes fármacos [5][35]. Na prática, muitas vezes os

efeitos adversos acabam por sobrevir e exigem a paragem do agente injetável, a gestão dos efeitos colaterais ou trocas de fármacos pelas restantes alternativas [5].

Grupo farmacológico		Fármacos antituberculosos
A. Fluoroquinolonas		Levofloxacina
		Moxifloxacina
		Gatifloxacina
B. Agentes injetáveis de segunda linha		Capreomicina
		Canamicina
		Amicacina
		(Streptomicina)
C. Outros agentes nucleares de segunda linha		Etionamida/Protonamida
		Ciclosserina/Terizidona
		Linezolid
		Clofazimina
D. Agentes adicionais (não fazendo parte do regime nuclear da TB-MR)	D1	Pirazinamida
		Etambutol
		Isoniazida em altas doses
	D2	Bedaquilina
		Delamanid
	D3	Ácido p-aminossalicílico
		Imipenem
		Meropenem
		Amoxicilina e ácido clavulânico
		(Tioacetazona)

Tabela 7.2.1 – Fármacos recomendados para o tratamento da TB-MR/RR (adaptado de [34]).

Os fármacos nucleares são aqueles com a capacidade de matar *M. tuberculosis* em qualquer uma das suas fases metabólicas. Em contraste, o papel dos fármacos complementares (grupo D) é proteger os fármacos nucleares na fase inicial, quando a carga bacilar é alta, evitando a seleção de resistência [7][36].

O regime convencional para o tratamento da TB-MR atualmente recomendado pela OMS requer a utilização de, pelo menos, cinco fármacos durante a fase intensiva, nenhum dos quais sendo tão potente como a rifampicina ou a isoniazida e todos os quais mais tóxicos e menos bem tolerados [5][35]. O uso de cinco fármacos para o qual o isolado de *M. tuberculosis* é suscetível oferece uma probabilidade razoável de sucesso e impede a seleção de resistência adicional a fármacos [37].

Este regime deve incluir pirazinamida (a qual é adicionada rotineiramente, a menos que haja resistência confirmada por TSA confiável, razões fundamentadas para acreditar

que a estirpe é resistente ou risco de toxicidade significativa) e quatro fármacos nucleares antituberculosos de segunda linha [5][24][34][35]:

- um escolhido do grupo A - todas as fluoroquinolonas partilham um alvo genético, o gene *gyrA*, pelo que apenas é justificada a utilização de uma delas, sendo a ordem de preferência levofloxacina, moxifloxacina e gatifloxacina;
- um do grupo B - seguindo a ordem capreomicina, canamicina e, em seguida, amicacina, sendo que normalmente a estreptomicina não é utilizada devido à alta taxa de resistência;
- e, pelo menos, dois do grupo C.

Se o número mínimo de fármacos antituberculosos eficazes não puder ser alcançado utilizando apenas agentes dos grupos A a C, os fármacos do grupo D2 ou, se não possível, do grupo D3 são adicionados para totalizar os cinco. Agentes do grupo D1 (fármacos de primeira linha) são adicionados se se considerar que trazem benefício, nomeadamente etambutol ou isoniazida em dose elevada em doentes sem resistência a alto nível de isoniazida [5][24][34][35].

Por um lado, os fármacos bactericidas rapidamente reduzem o volume dos bacilos com multiplicação rápida, diminuindo a infecciosidade e evitando a progressão da doença. Por outro lado, os fármacos esterilizantes atacam as populações de bacilos latentes e semi-latentes, obtendo assim a cura e evitando recaídas [19][36].

Todas as diretrizes recomendam a consideração de tratamento diretamente observado (DOT), mas permitem uma certa flexibilidade na aplicação desta estratégia, o que é consistente com a falta de dados de ensaios clínicos que suportem o seu uso e a falta de métodos padronizados para a sua implementação [19].

7.2.1. Regimes terapêuticos

A eficácia de um fármaco não pode ser prevista com certeza unicamente pelos resultados do TSA. O uso prévio de um fármaco durante mais de um mês está associado a diminuição da eficácia desse fármaco, independentemente do TSA indicar sensibilidade [20]. Assim, os fármacos não utilizados anteriormente pelo doente e aqueles com atividade baseada nos resultados do TSA são mais suscetíveis de serem eficazes [7]. Por esta razão, uma história farmacológica detalhada é importante para a formulação do regime de tratamento da TB-MR. Além disso, é muito importante ressaltar que a confiabilidade clínica do TSA (concordância entre atividade *in vitro* e *in*

vivo) é muito boa para isoniazida e rifampicina, boa para fluoroquinolonas e fármacos injetáveis de segunda linha e baixa ou incerta para os demais fármacos [7][20].

Os países com acesso a TSA de segunda linha, de qualidade assegurada, são suscetíveis de oferecer um regime individualizado de acordo com o padrão de resistência do doente. Os países sem esta facilidade, com capacidade laboratorial ou acesso farmacêutico limitados, bem como falta de profissionais qualificados, apenas podem oferecer um regime padronizado, o qual é muito semelhante para todos os doentes e é baseado nos padrões locais de sensibilidade aos fármacos [5][20][37][38]. Mesmo no contexto de regimes individualizados, o tratamento inicial é muitas vezes empírico (e baseado em princípios semelhantes ao tratamento padronizado), enquanto se aguarda o TSA de segunda linha [5].

No entanto, salienta-se que o resultado do TSA da expetoração colhida várias semanas a meses antes pode não refletir o verdadeiro padrão de resistência aos fármacos da população de bacilos de *M. tuberculosis* no momento em que uma modificação do regime é considerada [20].

O uso de esquemas padronizados na ausência de informações completas sobre o TSA (uma situação, infelizmente, comum em vários países em desenvolvimento) expõe o doente ao risco de falha do tratamento e morte, e favorece o desenvolvimento de resistências adicionais [37].

7.2.2. Duração do tratamento

A duração ideal do tratamento da TB difere entre indivíduos e depende de inúmeras variáveis, tais como a extensão da doença, o estado imunitário do hospedeiro, e a virulência e o padrão de resistência aos fármacos da estirpe causadora de *M. tuberculosis*. Consequentemente, a duração do tratamento com fármacos antituberculosos necessária para alcançar a cura livre de recidiva é altamente variável [6].

A duração total do tratamento depende de se o doente foi diagnosticado recentemente (situação em que o tratamento é recomendado durante um total de 20 meses) ou se foi previamente tratado para a TB-MR (recebendo tratamento por um período mínimo de 24 meses) [29]. Além disso, a duração do tratamento deve ser guiada pela conversão da cultura, adicionando-se 18 meses à data da primeira cultura negativa para definir a duração final do tratamento [37][39]. No caso de não se conseguir a conversão da

cultura, as causas subjacentes (dosagem incorreta do fármaco, qualidade do fármaco, fatores de não adesão, má absorção e comorbilidades) precisam de ser identificadas e, possivelmente, corrigidas [39].

Apesar de tudo, uma das controvérsias atuais mais difíceis no tratamento da TB-MR é a duração ideal da terapêutica, já que a longa duração do tratamento cria uma série de problemas, incluindo um maior risco de toxicidade, taxas de abandono do tratamento potencialmente maiores, maiores custos para o sistema de saúde e maiores perdas económicas para os doentes que muitas vezes não podem trabalhar [7][35].

Recentemente foram avaliados regimes mais curtos (com duração inferior a 12 meses) baseados numa combinação de fármacos eficazes de segunda linha, primeiro no Bangladesh, e depois nos Camarões e na Nigéria, que mostraram resultados muito promissores [34][35]. O estudo observacional realizado no Bangladesh [40], em 2010, avaliou um regime de tratamento da TB-MR durante 9 meses, alcançando uma cura livre de recidiva de 87,9%.

As diretrizes da OMS foram atualizadas em maio de 2016 de acordo com estes resultados, incluindo uma recomendação para a utilização de opções de tratamento mais curtas se forem satisfeitas condições específicas [35]. O esquema de tratamento padronizado da TB-MR de curta duração inclui sete fármacos: canamicina, moxifloxacina, protionamida, clofazimina, pirazinamida, isoniazida em altas doses e etambutol durante 4 a 6 meses, seguido de moxifloxacina, clofazimina, pirazinamida e etambutol durante 5 meses. Os doentes são elegíveis para este regime quando a resistência às fluoroquinolonas e aos agentes injetáveis de segunda linha tiver sido excluída ou considerada altamente improvável, a menos que haja intolerância ou resistência documentada ou provável a qualquer fármaco do regime, exposição superior a 1 mês a qualquer fármaco de segunda linha incluído no regime, indisponibilidade de pelo menos um fármaco do regime, risco de toxicidade (por exemplo, interações medicamentosas), gravidez ou TB extrapulmonar [41].

No entanto, as orientações da OMS deixam uma incerteza considerável sobre os critérios de elegibilidade [42]. Primeiro, as recomendações sugerem que os dados representativos da vigilância do TSA podem ser usados para indicar populações de doentes elegíveis. No entanto, estas falham em transmitir para que fármacos e em que prevalência de resistência o regime curto de TB-MR pode ser dado ou deve ser evitado. Em segundo lugar, deve-se abordar o critério de exposição prévia a fármacos de segunda linha. É de notar que a grande maioria da TB-MR é devida a transmissão, em

vez de aquisição [11], pelo que a doença pode ser causada por estirpes de *M. tuberculosis* que foram expostas a fármacos de segunda linha antes da transmissão para o doente. Assim, a doença causada por estes bacilos pode abrigar mais resistência a outros fármacos do regime [42].

Além disso, as recomendações da OMS são baseadas num estudo multicêntrico de 1200 doentes, não representativo geograficamente de todas as regiões endêmicas de TB-MR [43]. Um estudo recentemente publicado [41] analisou o benefício do regime de tratamento da TB-MR de curta duração na Europa, considerando como único critério de elegibilidade a infeção por estirpes de *M. tuberculosis* sensíveis aos fármacos canamicina, moxifloxacina, protionamida, pirazinamida e etambutol (já que o TSA para a clofazimina não é rotineiramente executado, sendo restrito principalmente a ambientes de pesquisa, e a OMS sugere não considerar a resistência à isoniazida). Foi concluído que menos de 8% dos doentes com TB-MR na Europa para os quais estão disponíveis TSA abrangentes de primeira e segunda linha seriam elegíveis para o regime de tratamento de curta duração. A elegibilidade seria ainda mais reduzida se fossem aplicados os restantes critérios constantes nas recomendações da OMS. A fraca confiabilidade do TSA ao etambutol e à etionamida/protionamida questiona ainda mais a possibilidade real de usar o regime curto na região europeia. Embora estes dados possam não ser representativos para outras regiões do mundo, onde o nível de resistência do *M. tuberculosis* aos fármacos é menos extenso, é importante notar que a elegibilidade para o novo esquema de curta duração será a exceção, em vez da regra, para os doentes com TB-MR na Região Europeia. Além disso, os resultados deste estudo sugerem fortemente que o TSA abrangente para os agentes de primeira linha, fluoroquinolonas, agentes injetáveis de segunda linha e, de preferência, outros agentes nucleares e acompanhantes de segunda linha deve estar disponível antes que o regime de curta duração proposto possa ser considerado para doentes com TB-MR na Europa.

Apesar de tudo, dado que o tratamento da TB-MR é muito dispendioso, uma redução significativa dos custos e uma maior taxa de adesão dos doentes aos cuidados de saúde estão entre as principais vantagens da abordagem inovadora do regime curto. No entanto, a gestão correta desse regime é crucial para não promover a seleção de outras resistências, o que torna ainda mais importante reservar o tratamento de casos da TB-MR somente para clínicos altamente experientes com base em diretrizes internacionais [35].

Devido à influência importante de variáveis do hospedeiro e do agente patogénico para alcançar a cura livre de recidiva com os fármacos atualmente disponíveis e à longa duração total do tratamento, a personalização da duração do tratamento da TB, especialmente para doentes com TB-MR, seria altamente desejável. Além de melhorias na relação custo-eficácia, os regimes de tratamento individualizado alcançam taxas de sucesso mais elevadas do que os regimes de tratamento padronizados e podem, eventualmente, levar a uma melhor qualidade de vida [6]. A fim de individualizar a duração da terapêutica para os doentes com TB-MR, a identificação e validação de biomarcadores que indiquem um ponto no tempo durante a terapêutica correspondente ao sucesso do tratamento sem recidiva são urgentemente necessários [7]. Tendo em conta que o risco de recaída é aumentado substancialmente quando o tratamento é interrompido no momento em que as bactérias não são direta ou indiretamente identificadas pelos métodos atualmente disponíveis, marcadores relacionados com o hospedeiro poderão ser mais adequados para identificar a duração individual da terapêutica antituberculosa [6].

7.2.3. Novos fármacos e fármacos repropostos

Pela primeira vez desde a introdução da rifampicina na década de 1960, dois novos fármacos para o tratamento da TB, bedaquilina e delamanid, tornaram-se disponíveis em 2013 e 2014, respetivamente. Estes foram recentemente aprovados para o tratamento da TB-MR e já estão a ser usados em vários países [8]. A bedaquilina atua por inibição da sintase do ATP micobacteriana e o delamanid inibe a síntese dos ácidos micólicos [29]. Uma característica atrativa da bedaquilina é a sua atividade equipotente contra bacilos de *M. tuberculosis* em replicação ou dormentes [31].

O excesso de mortalidade inexplicada associado ao tratamento com bedaquilina e o efeito conhecido do fármaco para aumentar o intervalo QT indicam precaução quando este fármaco é adicionado aos regimes de tratamento [37]. Além disso, um potencial problema adicional é a resistência cruzada com a clofazimina [36]. O uso da bedaquilina é, portanto, limitado a doentes com TB-MR para os quais a resistência a vários outros fármacos requeira a sua inclusão no regime de tratamento [37].

O rápido estabelecimento de mecanismos de vigilância para monitorizar a aquisição de resistência a estes dois novos fármacos em doentes com TB-MR e a transmissão da

resistência na comunidade será de suma importância para preservar a eficácia destes novos agentes [8].

Uma série de estudos observacionais prospectivos, incluídos no ensaio STREAM (**Figura 7.2.3.1**), foram desenvolvidos para avaliar novos regimes alternativos. A fase 1 do STREAM teve como principal objetivo comparar, num desenho de não inferioridade, a eficácia e segurança do regime de tratamento da TB-MR recomendado pela OMS (grupo A), com um regime de curta duração de 9 meses, baseado estreitamente naquele desenvolvido no Bangladesh (grupo B). Após o início bem-sucedido da fase 1, o ensaio STREAM foi adaptado para, na fase 2, incluir dois regimes adicionais de curta duração, contendo bedaquilina, de forma a abordar 2 questões: (1) é possível ter um regime eficaz, totalmente oral, durante 9 meses, para a TB-MR, a fim de evitar os problemas de administração e a toxicidade do fármaco injetável; e (2) o tratamento pode ser reduzido para apenas 6 meses. Neste contexto, o grupo C corresponde a um regime totalmente oral de 9 meses, em que a bedaquilina substitui a canamicina, e o grupo D é um regime de 6 meses simplificado contendo bedaquilina [37][44]. Os resultados da fase 1 são esperados em 2017 [45] e da fase 2 em 2020 [44].

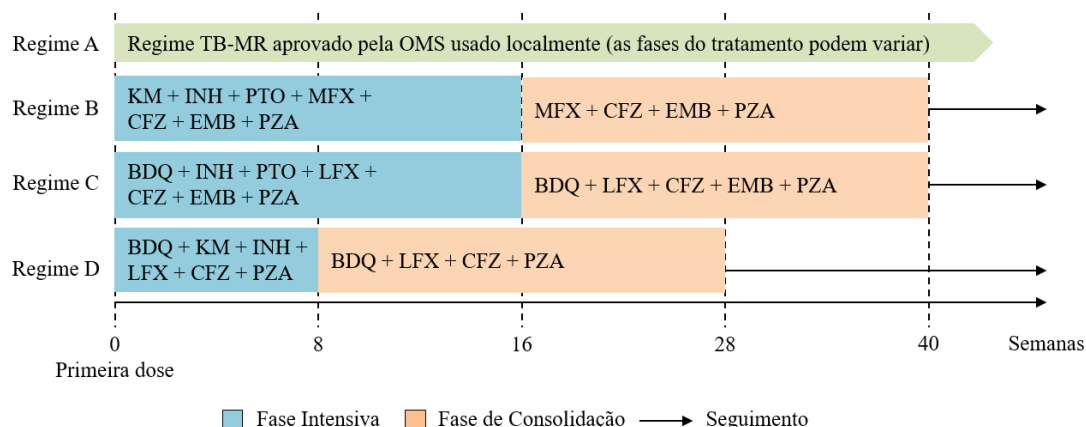


Figura 7.2.3.1 – Regimes de tratamento STREAM. KM: canamicina; INH: isoniazida; PTO: protionamida; MFX: moxifloxacina; CFZ: clofazimina; EMB: etambutol; PZA: pirazinamida; BDQ: bedaquilina; LFX: levofloxacina (adaptado de [44]).

Muitos dos candidatos atualmente em ensaios clínicos são fármacos que foram desenvolvidos para tratar outras doenças infecciosas e recentemente reutilizados na TB-MR, verificando-se um interesse renovado na eficácia de fármacos como linezolide e clofazimina, do grupo C, e carbapenemos, do grupo D [5][31][35]. Infelizmente, a terapêutica com linezolide está associada a efeitos adversos frequentes, e por vezes graves, que limitam o seu uso a longo prazo [39][46], devendo ser reservado apenas para os casos mais complicados de TB-MR [47]. O co-trimoxazole, um antigo fármaco

utilizado para outras infecções bacterianas e protozoárias, mostrou também potencial para o tratamento da TB-MR [37]. A resistência cruzada é provável quando os fármacos com outras indicações, reaproveitados como agentes antituberculosos, são eventualmente introduzidos em esquemas de tratamento da TB [2]. Por isso, todos estes agentes requerem uma gestão cuidadosa no contexto de regimes individualizados sob estreita monitorização clínica e laboratorial [35].

7.2.4. Monitorização da resposta ao tratamento

Quando disponível, a monitorização da concentração de fármacos pode ser utilizada para otimizar a exposição aos fármacos, contribuindo assim para um tratamento eficaz e seguro da TB [7]. No entanto, ainda não está definido um protocolo padronizado e são necessárias mais investigações para melhor avaliar o papel da monitorização terapêutica de fármacos na prática clínica rotineira [35].

A resposta ao tratamento deve ser avaliada e monitorizada em intervalos regulares, sendo que o exame da expetoração e o exame cultural devem ser realizados pelo menos uma vez por mês [7]. A resposta ao tratamento é sugerida pela conversão do esfregaço e da cultura [29], sendo esta última incluída nos critérios de resultados da OMS. O tempo até conversão da cultura também tem sido avaliado como um marcador para o resultado do tratamento [6].

Um estudo recente [48] combinou dados de 12 estudos observacionais para estimar o efeito do intervalo (mensal versus bimestral ou trimestral) e método (esfregaço versus cultura) de monitorização no tempo de deteção de falha do tratamento durante os últimos 12 meses de tratamento da TB-MR. Concluiu-se que a falha do tratamento foi detetada mais rapidamente com a cultura mensal (mediana de 3 meses), sendo a deteção de falhas adiada por 2, 3, 7 e 9 meses com a monitorização por cultura bimestral, cultura trimestral, esfregaço mensal e esfregaço bimestral, respetivamente. Assim, a deteção de falhas é atrasada quando se reduz a sensibilidade e a frequência do método de monitorização. Estes resultados sublinham também a importância de desenvolver ainda mais a capacidade laboratorial para a gestão adequada da TB-MR, visto que a deteção precoce dos doentes não responsivos ao tratamento pode melhorar a capacidade de ajustar os regimes de tratamento para evitar maus resultados, diminuir a probabilidade de morte e reduzir a transmissão devido a doença não controlada.

Outros fatores que sugerem uma resposta bem-sucedida ao tratamento incluem a melhoria ou resolução dos sintomas e das lesões pulmonares na radiografia [29]. No entanto, as pontuações clínicas, embora atrativas devido à sua simplicidade e baixo custo, não são suficientemente sensíveis para indicar o fim do tratamento e estão sujeitas a um elevado grau de variabilidade inter e intra-observador [6]. Além disso, as pontuações clínicas e radiológicas estão mal validadas [7].

7.2.5. Eficácia do tratamento

O tratamento da TB-MR continua a ser difícil e insatisfatório: enquanto 83% de todos os doentes com TB recém-notificados à OMS completam o seu tratamento com sucesso (taxa de sucesso do tratamento de 83% - coorte de 2014), apenas cerca de metade dos casos de TB-MR o consegue fazer (taxa de sucesso do tratamento de 52% - coorte de 2013), e a probabilidade de sucesso diminui com a resistência progressiva além de TB-MR [1][14]. Porém, o sucesso do tratamento da TB-MR definido pela OMS é predominantemente dirigido pelo completar do tratamento, em vez de um objetivo biológico, e falha na perceção da sobrevivência livre de recidiva como uma avaliação clínica mais relevante da eficácia do tratamento [49].

Contudo, os fracos resultados do tratamento que foram relatados para a TB-MR podem não ser aplicáveis quando os recursos para diagnóstico e tratamento estão prontamente disponíveis e a gestão da TB-MR pode ser otimizada. Um estudo realizado num único centro de referência na Áustria [46] mostrou que os resultados do tratamento para a TB-MR pulmonar podem ser substancialmente melhorados numa população com elevados recursos onde (1) o regime de fármacos é individualizado para os resultados do TSA de segunda linha e (2) fármacos de segunda linha estão disponíveis para tratamento sem restrições. Usando regimes de fármacos adaptados, a taxa de sucesso do tratamento foi de 72,2% (e de 85,5% em doentes com um desfecho definido). Os resultados também enfatizam a importância de uma abordagem de tratamento multidisciplinar que inclua atendimento individualizado ao doente, suporte psicológico e social para melhorar a adesão à terapêutica e deteção precoce e tratamento de eventos adversos relacionados com o tratamento. Com estes esforços combinados, os resultados do tratamento para doentes com TB-MR podem ser substancialmente melhorados e o alvo proposto pela OMS pode ser alcançado.

Apesar dos baixos níveis de sucesso do tratamento, mais de 150.000 pessoas que começaram o tratamento da TB-MR globalmente entre 2007 e 2013 concluíram o seu tratamento com sucesso [1].

A adesão subótima ao tratamento, os eventos adversos aos fármacos e os altos custos do tratamento durante o longo período de terapêutica da TB-MR comprometem severamente o sucesso do tratamento [7]. Assim, espera-se que o desenvolvimento de novos fármacos e de regimes mais curtos melhore a probabilidade de cura de doentes com TB-MR [14].

7.2.6. Efeitos adversos

Uma parte importante do tratamento consiste em gerir os seus efeitos secundários, já que uma incapacidade em realizar esta tarefa pode comprometer a adesão e conduzir ao desenvolvimento de mais resistências [5]. A gestão dos efeitos adversos depende da gravidade dos efeitos secundários e do fármaco responsável. Os fármacos utilizados no tratamento da TB-MR também exibem uma gama de interações farmacológicas, o que aumenta ainda mais a complexidade de gerir a doença [29].

Os fármacos usados para tratar a TB-MR estão frequentemente associados a efeitos adversos (**Tabela 7.2.6.1**), sobre os quais é muito importante o doente estar informado para que seja possível detetá-los precocemente [7]. Por exemplo, um em cada quatro doentes que se submetem ao tratamento da TB-MR com os regimes atualmente recomendados desenvolvem perda auditiva permanente [50].

Fármaco	Efeitos adversos comuns
Levofloxacina, Moxifloxacina, Gatifloxacina	Distúrbios gastrointestinais, tendinite, insónia
Amicacina, Capreomicina, Canamicina	Ototoxicidade, nefrotoxicidade
Etionamida/Protionamida	Distúrbios gastrointestinais, depressão, hepatotoxicidade, hipotireoidismo
Ciclosserina/Terizidona	Neurotoxicidade, neuropatia periférica
Linezolide	Neuropatia periférica, hepatotoxicidade
Clofazimina	Descoloração da pele, distúrbios gastrointestinais
Pirazinamida	Hepatotoxicidade, rash, gota
Etambutol	Neuropatia ótica
Isoniazida	Hepatotoxicidade, rash, neurotoxicidade, neuropatia periférica
Bedaquilina, Delamanid	Prolongamento do intervalo QT
Ácido p-aminossalicílico	Náuseas e vômitos, gastrite, hepatotoxicidade, hipotireoidismo
Imipenem, Meropenem	Hipersensibilidade, neurotoxicidade
Amoxicilina e ácido clavulânico	Hipersensibilidade, distúrbios gastrointestinais

Tabela 7.2.6.1 – Efeitos adversos comuns dos fármacos usados no tratamento da TB-MR (adaptado de [7] e [18]).

7.2.7. Custo associado ao tratamento

A ameaça da TB-MR dificilmente poderia ter vindo em pior hora - durante as piores condições económicas do século [51]. Os altos custos associados ao tratamento da TB-MR podem representar uma carga intolerável para alguns Programas Nacionais de TB [7]. Em teoria, os custos para o tratamento dos casos de TB-MR excedem em muito os orçamentos totais de cuidados de saúde dos países em desenvolvimento [51]. Atualmente, alguns países, como a Índia, gastam cerca de metade dos seus recursos destinados à TB nos menos de 5% de doentes com TB-MR [52].

Um dos fatores que contribui para a acessibilidade e sucesso do tratamento é o custo da terapêutica TB-MR e, infelizmente, um curso completo de tratamento TB-MR custa 70 vezes mais do que o tratamento para a TB pan-suscetível [46].

O regime de tratamento de 9 meses mostrou-se muito custo-efetivo, custando pouco mais de 200€ usando formulações genéricas dos fármacos, em comparação com o custo do tratamento da TB-MR na Europa, que recentemente foi estimado como sendo de 82.000€ [44].

7.3. Terapias adjuvantes

7.3.1. Cirurgia

A cirurgia é agora rotineiramente considerada para o tratamento de casos de TB-MR difíceis de tratar, alcançando graus variáveis de sucesso [37]. Uma revisão sistemática e meta-análise [53] mostrou uma taxa de sucesso do tratamento estimada de 84%.

A cirurgia tem como objetivo reduzir a quantidade de tecido pulmonar com patologia intratável, reduzir a carga bacteriana e, assim, melhorar o prognóstico [34].

A ressecção pulmonar parcial eletiva (lobectomia ou ressecção em cunha) [34] deve ser considerada se a terapêutica farmacológica por si só não puder garantir a cura e quando os seguintes critérios forem atendidos: presença de uma lesão bastante localizada, reserva respiratória pós-operatória adequada e fármacos eficazes estão disponíveis para facilitar a cicatrização brônquica pós-operatória [7]. Os riscos operacionais são aceitáveis e a sobrevivência a longo prazo é muito melhor do que apenas com o tratamento médico contínuo [17]. Um mínimo de dois meses de terapêutica farmacológica deve ser administrado antes da cirurgia [29].

Baixo índice de massa corporal, resistência primária e presença de lesões cavitadas na proximidade da margem de ressecção são possíveis fatores de mau prognóstico na ressecção pulmonar em doentes com TB-MR [54].

7.3.2. Suporte nutricional

O suporte nutricional deve ser fornecido a todos os doentes com TB-MR, uma vez que a desnutrição agrava e é agravada pela TB-MR [29]. O grau de caquexia é mais profundo quando a TB-MR ocorre em doentes coinfectados com VIH/SIDA. Além disso, vários fármacos de segunda linha utilizados para tratar a TB-MR, como o ácido *p*-aminossalicílico e as fluoroquinolonas, causam anorexia significativa, náuseas, vômitos e diarreia, o que interfere com a ingestão de alimentos, comprometendo ainda mais o estado caquético [17].

Assim, a avaliação nutricional e o acompanhamento regular do estado nutricional por um nutricionista são essenciais para o êxito da gestão de doentes com TB-MR e deve constituir uma parte essencial de tais programas [17]. Isto inclui a administração de vitamina B6 (piridoxina) em todos os doentes com TB-MR que estão a receber isoniazida, linezólido, ciclosserina ou terizidona [29].

7.3.3. Imunoterapia

Com as restrições do tratamento da TB-MR, o aumento global dos casos de TB-MR e as opções de tratamento farmacológico a esgotarem-se, a atenção tem-se focado nas terapêuticas dirigidas ao hospedeiro, que incluem fármacos que são atualmente usados para o tratamento de doenças reumatológicas, parasitárias e cardiovasculares, bem como imunoterapia, as quais têm potencial para o tratamento adjuvante da TB-MR [31][37].

Vários fármacos imunomoduladores têm o potencial de aumentar a resposta imunológica e necessitam de avaliação em relação à sua utilidade como terapêuticas adjuvantes com fármacos antituberculosos para melhorar as taxas de cura da TB-MR, encurtar a duração da terapêutica e prevenir a reincidência. Estes incluem antígenos micobacterianos ou micobactérias ambientais inativadas e citocinas (interleucina 2, interleucina 7 e interferão γ) [37].

O interesse tem-se também centrado na infusão de células do estroma mesenquimatosas derivadas de medula óssea autóloga para o tratamento adjuvante de TB-MR, a qual se revelou segura num ensaio de fase 1 [37].

8. Implicações Clínicas

8.1. Saúde Pública

É provável que a maioria da transmissão ocorra antes do tratamento e, portanto, o diagnóstico precoce é um fator determinante no controlo da TB-MR. Não existe capacidade de camas suficiente para que o tratamento completo da TB-MR seja feito em meio hospitalar e há cada vez mais evidência que favorece o tratamento ambulatorio baseado na comunidade, o qual pode também reduzir o risco de transmissão ao nível dos cuidados de saúde. Além disso, em outros pontos importantes de possível transmissão (por exemplo, abrigos), há necessidade de uma intervenção ativa para identificar os casos e reduzir a transmissão [5].

8.2. Cuidados Paliativos

A TB-MR é uma condição de risco de vida em que a maioria dos doentes tem grande sofrimento físico e emocional resultante da doença em si e do tratamento. Este sofrimento nem sempre termina com o fim do tratamento bem-sucedido, já que a doença muitas vezes deixa sequelas a longo prazo [7]. Além disso, alguns doentes com TB-MR

vão, apesar do tratamento aparentemente adequado, deixar de responder e requerer cuidados paliativos [5].

Como parte de uma resposta abrangente à epidemia da TB-MR, há uma obrigação ética para aliviar este sofrimento, pelo que o acesso aos serviços de cuidados paliativos e de fim de vida deve ser assegurado a todos os doentes com TB-MR que deles necessitem, incluindo medidas eficazes de controlo da infeção no agregado familiar ou nos hospícios onde os doentes recebem cuidados. Os programas de cuidados e controlo da TB-MR devem desenvolver protocolos de cuidados paliativos, os quais devem incluir vias de acesso a fármacos relevantes, incluindo opióides, para a gestão do sofrimento respiratório [7].

Contudo, as lacunas para os cuidados paliativos e de fim de vida são evidentes, já que, em 2015, apenas 34 países (incluindo 16 dos 30 países com maior carga de TB-MR) relataram que esses serviços eram prestados no âmbito dos seus programas nacionais de TB [1].

9. Estratégias de controlo da infeção e prevenção da transmissão

A transmissão da TB-MR é reconhecida em alguns contextos como um motivo comum para a falha da primeira linha de tratamento, surtos de TB-MR e resistência aos fármacos entre os indivíduos sem tratamento prévio. Contudo, a muito mais elevada prevalência de TB-MR em indivíduos previamente tratados do que nos novos casos foi tomada como evidência informal e indireta dos baixos níveis de transmissão e de que uma grande proporção de TB-MR surge da seleção de mutações que conferem resistência a fármacos durante o tratamento prévio e ineficaz da TB, em oposição à transmissão de estirpes pré-existentes de TB-MR [11].

No entanto, ao longo do tempo, a causa predominante da incidência de TB-MR mudou da aquisição de resistência durante o tratamento para a transmissão direta de estirpes de TB-MR [11]. Neste âmbito, estudos de epidemiologia molecular sugeriram que, em alguns contextos, a maioria dos casos de TB-MR está relacionada com a transmissão contínua de estirpes MR de *M. tuberculosis* [7], mesmo em indivíduos com história de tratamento prévio da TB [11]. Este equilíbrio evolutivo entre a aquisição relacionada com o tratamento e a transmissão primária de TB-MR tem implicações críticas de saúde pública: quando as epidemias de TB-MR são movidas pela transmissão primária, os recursos devem ser progressivamente alocados para o tratamento da TB-

MR e para o desenvolvimento de novos regimes, em vez de apenas para o tratamento da TB suscetível [11].

Por isso, a resistência aos fármacos causada pela transmissão primária é uma preocupação crescente [2] e enfatiza a necessidade de busca ativa de casos, rápido diagnóstico, rastreio abrangente de contactos e controlo da infeção, a fim de reduzir a transmissão da doença na comunidade [7]. Epidemiologicamente, a TB-MR em crianças é particularmente importante porque geralmente é adquirida devido a exposição recente, sugerindo continuação da transmissão comunitária [2].

9.1. Investigação de contactos

A necessidade de monitorizar os contactos deve ser avaliada com base na (1) infecciosidade do caso índice, (2) intensidade da exposição e (3) suscetibilidade dos contactos à TB [7].

Após um período de incubação de cerca de 6 a 8 semanas, o risco de progressão para TB é máximo pouco depois da infeção, seguindo-se um declínio exponencial nos anos subsequentes. Portanto, os contactos devem ser avaliados quanto à infeção por *M. tuberculosis* com o teste da tuberculina e/ou com um ensaio de libertação de interferão- γ (IGRA) pelo menos 8 semanas após a última exposição infecciosa. Os contactos imunocomprometidos, as crianças e os contactos com sintomas sugestivos de TB devem ser avaliados o mais rapidamente possível após o diagnóstico do caso-índice. Se um contacto for sintomático ou considerado como infetado, a doença deve ser excluída. Em crianças com menos de 5 anos de idade e pessoas imunocomprometidas, a TB deve ser excluída, independentemente da resposta ao teste da tuberculina ou IGRA [7].

9.2. Medidas de controlo da infeção

O risco de transmissão da TB é especialmente alto em instituições, como prisões e hospitais, o que coloca os profissionais de saúde em maior risco de infeção e doença tuberculosa [1][7]. Por isso, medidas de controlo de infeção, especialmente nestes contextos, são necessárias para prevenir a transmissão de *M. tuberculosis*. Quando se trata de prevenir a transmissão, não há diferença essencial entre as estirpes de *M. tuberculosis* MR e outras estirpes [7].

A melhor forma de prevenir a transmissão de *M. tuberculosis* é o diagnóstico imediato e o início de tratamento eficaz [7][55]. Em muitos países, o tratamento da TB-

MR é iniciado apenas após o diagnóstico ter sido confirmado, um processo que pode levar meses quando os métodos convencionais são utilizados [56]. Além disso, alguns doentes com confirmação diagnóstica de TB-MR esperam meses, ou mesmo anos, até iniciarem o tratamento [34]. O prolongamento do tempo até ao início do tratamento é indesejável e predispõe a consequências desfavoráveis, tanto para a saúde do doente (com aumento da progressão da doença e maior carga bacilar na expetoração, bem como maior dano pulmonar), como para a saúde pública, já que assim as pessoas com TB-MR infecciosa permanecem por longos períodos de tempo na comunidade, favorecendo a transmissão contínua [34][56]. A contagiosidade do caso índice pode ser medida investigando-se a expetoração para bacilos ácido-resistentes, mas cerca de 15% da transmissão na comunidade provém de casos índice com baciloscopia negativa para bacilos ácido-resistentes [7].

A exposição a doentes que são infecciosos pode ser minimizada por medidas adequadas de controlo da infeção, incluindo a redução do tempo de hospitalização, a redução do número de consultas em ambulatório, evitando a superlotação em enfermarias e áreas de espera, e priorizando as abordagens de cuidados comunitários para a gestão da TB [7].

Um estudo publicado em 2015 [57] demonstrou a eficácia da *upper room ultraviolet air disinfection* na prevenção da transmissão da TB, através da redução dos aerossóis infecciosos em cerca de 80%, o que tem um potencial significativo em instituições de saúde.

A gestão inicial dos doentes com TB-MR deve geralmente ter lugar num ambiente hospitalar. Assim, todos os doentes suspeitos de terem TB-MR pulmonar devem ser individualmente isolados após a admissão hospitalar para evitar a transmissão nosocomial de *M. tuberculosis*, até que sejam eficazmente tratados ou até que a TB-MR seja refutada [7][9]. A infecciosidade é substancialmente reduzida quando o doente está num regime adequado e, em alguns contextos, os doentes com TB-MR são dispensados do hospital após 2 semanas de tratamento adequado, embora muitos centros exijam três culturas da expetoração negativas, colhidas num período de 14 dias, em doentes com TB-MR, antes de estes serem considerados para alta. Neste momento, ainda não é conhecido o tempo ideal para a alta segura de doentes com TB-MR [7]. É de salientar que a eficácia da assistência em ambulatório depende da disponibilidade de instalações de cuidados de saúde primários, profissionais de saúde qualificados e redes de apoio social para promover a adesão ao tratamento [56].

Apesar de vários países com baixa incidência de TB usarem o controlo prévio à entrada de imigrantes para detetar a doença [58], estes programas concentram-se na identificação de casos de TB ativa. Mesmo com medidas à entrada para detetar e tratar a infeção tuberculosa latente, o presente tratamento profilático com isoniazida ou rifampicina, ou ambos, provavelmente seria inútil na maioria dos indivíduos infetados com estirpes de TB-MR. Esta questão deve ser abordada no país de origem, e os países com alta carga devem ser apoiados nos seus esforços para controlar a TB-MR [2].

9.3. Quimioterapia preventiva

A evidência da eficácia da quimioprofilaxia ou terapêutica preventiva de contatos TB-MR, quando infetados, é escassa. O tratamento preventivo só deve ser considerado por um médico especializado na área após exclusão adequada de doença ativa e quando se verificam as seguintes condições: um fármaco com atividade bactericida está disponível no padrão de sensibilidade da cultura de *M. tuberculosis* do caso índice; o risco de TB-MR no contato supera o risco de eventos adversos; e pode ser fornecido apoio para monitorizar os eventos adversos e garantir a adesão [7].

Se a quimioprofilaxia ou o tratamento preventivo forem considerados, o regime de fármacos é ditado pelo padrão de resistência do caso índice. Não há dados que definam a duração mínima da terapêutica preventiva ou se é seguro dar um fármaco como monoterapia. Por isso, até que dados adicionais estejam disponíveis, a monoterapia pode ser desaconselhável e deve ser dada uma combinação de pelo menos dois fármacos aos quais a estirpe de *M. tuberculosis* seja suscetível, sendo pelo menos um destes fármacos bactericida [7].

A quimioprofilaxia pode ser descontinuada se, com base numa análise posterior, a infeção se revelar improvável [7].

Um estudo realizado por Fox et al [59] analisou os potenciais efeitos benéficos e prejudiciais da quimioprofilaxia com fluoroquinolonas. O modelo previu que a profilaxia com fluoroquinolonas seria altamente rentável, reduzindo a mortalidade e a incidência de TB-MR, bem como os custos associados aos cuidados de saúde. Como expectável, o modelo também previu que haveria uma diminuição da TB resistente a fluoroquinolonas, dado que os casos de doença ativa seriam prevenidos. Embora este modelo não considere algumas das complexidades associadas à implementação de terapêuticas preventivas, nem tenha em conta a potencial toxicidade a ela associada,

constitui uma evidência que poderia ser usada para suportar o aumento da utilização da terapêutica preventiva para situações de alto risco de TB-MR.

Quando a terapêutica preventiva não é uma opção, ou os riscos superam os benefícios, os contatos e os seus médicos de clínica geral devem ser educados sobre os riscos de progressão para TB. O acompanhamento periódico temporário pode ser considerado, mas o acesso fácil a uma clínica especializada em TB, no caso de aparecimento dos sintomas, é de maior importância [7].

10. Perspetivas futuras

Uma melhor compreensão dos mecanismos de resistência de *M. tuberculosis* aos fármacos irá ajudar no desenvolvimento de testes moleculares mais confiáveis e aumentar a eficácia do tratamento [10].

Em comparação com os progressos realizados no desenvolvimento de novos fármacos antituberculosos nos últimos 5 anos, a descoberta de biomarcadores da TB tem sido comparativamente lenta. De fato, há uma necessidade urgente de biomarcadores para um diagnóstico preciso, para avaliar a carga de *M. tuberculosis* na expetoração, para definir a atividade da doença TB e para prever a cura, recidiva ou progressão adicional [31].

Os fracos resultados do tratamento da TB-MR destacam a necessidade urgente de desenvolvimento de novos fármacos antituberculosos, regimes de tratamento, e outras abordagens de tratamento adjuvante para melhorar os resultados do tratamento [37].

Na ausência de uma vacina preventiva, ferramentas de diagnóstico mais eficazes e novas intervenções terapêuticas, o controlo da TB-MR será extremamente difícil [7]. Os esforços para reduzir o tempo necessário para o diagnóstico devem ocorrer em conjunto com medidas que minimizem o atraso organizacional em garantir um rápido início do tratamento [56]. Um passo crítico será o tratamento da TB na sua origem, diminuindo a sua transmissão ao assegurar que os doentes com doença ativa são rapidamente identificados, investigados e tratados com os fármacos corretos, para o qual a estirpe de *M. tuberculosis* causadora da doença seja sensível. Além disso, será importante melhorar a adesão dos doentes aos fármacos antituberculosos e tomar medidas para diminuir a probabilidade de os doentes serem perdidos durante o seguimento. Isto deve incluir a garantia de que os doentes com TB têm acesso a fármacos e testes laboratoriais gratuitos. Tal exigirá um investimento financeiro significativo nos sistemas de saúde locais. Além disso, os novos fármacos que estão atualmente em desenvolvimento precisam, não apenas de ser eficazes, mas também efetivos, de modo que as implicações financeiras do tratamento da TB não criem uma barreira para os países em desenvolvimento. Existe ainda necessidade de uma maior oferta de serviços de cuidados paliativos no contexto da TB-MR. A prestação de serviços de cuidados integrados será imperativa para travar a propagação da doença e todos os determinantes sociais precisam de ser abordados [29].

11. Conclusão

O surgimento de estirpes de *M. tuberculosis* multirresistentes tem vindo a ameaçar o controlo global da tuberculose, especialmente na região europeia, onde estão situados 9 dos 30 países com níveis mais elevados de TB-MR no mundo e onde, na última década, a proporção de casos de TB-MR triplicou entre os casos previamente tratados e aumentou cinco vezes entre os novos casos.

A crescente proporção de TB-MR entre os novos doentes sugere transmissão ativa, sendo o risco de transmissão especialmente alto em instituições, possivelmente devido a medidas insuficientes de controlo da infeção e prevenção da transmissão.

A melhor forma de prevenir a transmissão de *M. tuberculosis* é o diagnóstico imediato e o início de um tratamento eficaz, sendo que o prolongamento do tempo até à confirmação do diagnóstico e ao início do tratamento predispõe a consequências desfavoráveis para a saúde do doente e para a saúde pública.

A confirmação diagnóstica da TB e da resistência aos fármacos é essencial para assegurar que os doentes com TB-MR são corretamente diagnosticados e têm acesso ao tratamento apropriado o mais rapidamente possível. Globalmente, a principal barreira ao diagnóstico é a falta de acesso ao TSA e a primeira barreira ao tratamento são as restrições de diagnóstico. Portanto, esforços para incrementar a disponibilidade do TSA devem ser o primeiro passo para melhorar o tratamento. Além disso, assim que o diagnóstico tenha sido estabelecido, é fundamental garantir o acesso a um programa de tratamento de qualidade garantida.

O diagnóstico da TB-MR baseia-se na deteção *in vitro* da resistência à rifampicina e à isoniazida de *M. tuberculosis* utilizando métodos fenotípicos ou métodos genotípicos, tendo estes últimos como principal vantagem o rápido tempo de resposta.

O longo tempo de espera até obtenção dos resultados do TSA, especialmente se utilizados os métodos de diagnóstico convencionais, leva a que haja o risco de doentes estarem a ser tratados com fármacos incorretos nesse intervalo de tempo, permitindo assim uma maior propagação de estirpes resistentes aos fármacos e a promoção da seleção de linhagens com maior resistência, pelo que o rápido diagnóstico pode melhorar o prognóstico e evitar a emergência e propagação de maior resistência.

Entre os diversos fatores de risco para resistência, o tratamento prévio para a TB com duração superior a 1 mês é o mais importante, facilitando a seleção e transmissão de estirpes resistentes de *M. tuberculosis*.

Os doentes infetados pelo VIH têm maior probabilidade de terem TB-MR do que os doentes não infetados pelo VIH, mas esta associação não é estatisticamente significativa. Contudo, existe forte evidência de que as pessoas infetadas pelo VIH com TB-MR têm taxas de mortalidade mais altas.

O tratamento da TB-MR com as terapêuticas antituberculosas atualmente disponíveis é extremamente complexo para os sistemas médicos, sociais e de saúde pública, sendo longo e afetado por uma elevada frequência de eventos adversos farmacológicos, adesão subótima, baixas taxas de sucesso e custos elevados (custando 70 vezes mais do que o tratamento da TB pan-suscetível).

Os países com acesso a TSA de segunda linha, de qualidade assegurada, são suscetíveis de oferecer um regime individualizado de acordo com o padrão de resistência do doente. O uso de esquemas padronizados, na ausência de informações completas sobre o TSA, expõe o doente ao risco de falha do tratamento e morte, e favorece o desenvolvimento de resistências adicionais.

Recentemente foram avaliados regimes de tratamento mais curtos, com duração inferior a 12 meses, baseados numa combinação de fármacos eficazes de segunda linha, que mostraram resultados muito promissores. Uma redução significativa dos custos e uma maior taxa de adesão dos doentes aos cuidados de saúde estão entre as principais vantagens destes regimes. A gestão correta desses regimes é crucial para não promover a seleção de outras resistências.

A necessidade de melhorar o tratamento da TB-MR tem levado a um aumento do investimento na investigação de novos fármacos. Recentemente, dois novos fármacos, bedaquilina e delamanid, foram aprovados para o tratamento da TB-MR. Além disso, verifica-se um interesse renovado em fármacos que foram desenvolvidos para tratar outras doenças infecciosas e recentemente reutilizados na TB-MR.

Apesar de tudo, o tratamento da TB-MR continua a ser insatisfatório, com uma taxa de sucesso do tratamento de cerca de 50%, esperando-se que o desenvolvimento de novos fármacos e de regimes mais curtos melhore a probabilidade de cura destes doentes.

Como adjuvante da terapêutica farmacológica, a ressecção pulmonar parcial eletiva deve ser considerada se a terapêutica farmacológica por si só não puder garantir a cura e quando se cumprirem critérios específicos. Além disso, deve ser fornecido suporte nutricional a todos os doentes com TB-MR.

12. Agradecimentos

Não poderia terminar este trabalho sem agradecer àqueles que colaboraram na sua concretização, entre os quais realço a Dra. Paula Monteiro, orientadora sempre disponível no acompanhamento da elaboração do presente trabalho, e o Dr. Carlos Gomes, que gentilmente me cedeu os dados sobre a TB-MR no Departamento de Infeciologia Respiratória do HPV.

Referências

- [1] World Health Organization, “Global Tuberculosis Report,” Geneva, Switzerland, 2016.
- [2] I. Abubakar, M. Zignol, D. Falzon, M. Raviglione, L. Ditiu, S. Masham, I. Adetifa, N. Ford, H. Cox, S. D. Lawn, B. J. Marais, T. D. Mchugh, P. Mwaba, M. Bates, M. Lipman, L. Zijenah, S. Logan, R. Mcnerney, A. Zumla, K. Sarda, P. Nahid, M. Hoelscher, M. Pletschette, Z. A. Memish, P. Kim, R. Hafner, S. Cole, C. Town, and S. Africa, “Drug-resistant tuberculosis: time for visionary political leadership,” *Lancet Infect. Dis.*, vol. 13, no. 6, pp. 529–539, 2013.
- [3] S. Keshavjee and P. E. Farmer, “Tuberculosis, Drug Resistance, and the History of Modern Medicine,” *N Engl J Med*, vol. 367, no. 10, pp. 931–936, 2012.
- [4] T. Lancet and R. Medicine, “The End TB Strategy: a global rally,” *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 2, no. 12, Elsevier Ltd, p. 943, 2014.
- [5] J. Millard, C. Ugarte-gil, and D. A. J. Moore, “Multidrug resistant tuberculosis,” *BMJ*, vol. 882, no. February, pp. 1–6, 2015.
- [6] J. Heyckendorf, I. D. Olaru, M. Ruhwald, and C. Lange, “Getting Personal Perspectives on Individualized Treatment Duration in Multidrug-Resistant and Extensively Drug-Resistant Tuberculosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 190, no. 4, pp. 374–383, 2014.
- [7] C. Lange, I. Abubakar, J. W. C. Alffenaar, G. Bothamley, J. A. Caminero, A. C. C. Carvalho, K. C. Chang, L. Codecasa, A. Correia, V. Crudu, P. Davies, M. Dedicoat, F. Drobniewski, R. Duarte, C. Ehlers, C. Erkens, D. Goletti, G. Günther, E. Ibraim, B. Kampmann, L. Kuksa, W. De Lange, F. Van Leth, J. Van Lunzen, A. Matteelli, D. Menzies, I. Monedero, E. Richter, S. Rüscher, A. Sandgren, A. Scardigli, A. Skrahina, E. Tortoli, G. Volchenkov, D. Wagner, M. J. Van Der Werf, B. Williams, W. W. Yew, J. P. Zellweger, and D. M. Cirillo, “Management of patients with multidrug-resistant/ extensively drug-resistant tuberculosis in Europe: A TBNET consensus statement,” *Eur. Respir. J.*, vol. 44, no. 1, pp. 23–63, 2014.
- [8] M. Zignol, A. S. Dean, D. Ph, D. Falzon, W. Van Gemert, A. Wright, A. Van Deun, F. Portaels, D. Ph, A. Laszlo, D. Ph, M. A. Espinal, A. P. Méndez, A. Bloom, M. A. Aziz, K. Weyer, D. Sc, E. Jaramillo, P. Nunn, K. Floyd, D. Ph, and M. C. Raviglione, “Twenty Years of Global Surveillance of Antituberculosis-Drug Resistance,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 11, pp. 1081–1089, 2016.
- [9] L. P. Ormerod, “Multidrug-resistant tuberculosis (MDR-TB): Epidemiology, prevention and treatment,” *British Medical Bulletin*, vol. 73–74, pp. 17–24, 2005.
- [10] Y. Zhang and W. Yew, “Mechanisms of drug resistance in Mycobacterium tuberculosis: update 2015,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 19, no. 11, pp. 1276–89, 2015.
- [11] E. A. Kendall, M. O. Fofana, and D. W. Dowdy, “Burden of transmitted multidrug resistance in epidemics of tuberculosis: a transmission modelling analysis,” *Lancet Respir.*, vol. 2600, no. 15, pp. 1–10, 2015.
- [12] G. Günther, F. Van Leth, S. Alexandru, N. Altet, K. Avsar, D. Bang, R. Barbuta, G. Bothamley, A. Ciobanu, V. Crudu, M. Danilovits, M. Dedicoat, R. Duarte, G. Gualano, H. Kunst, W. De Lange, V. Leimane, C. Magis-Escurre, A. M. McLaughlin, I. Muylle, V. Polcová, E. Pontali, C. Popa, R. Rumetshofer, A. Skrahina, V. Solodovnikova, V. Spinu, S. Tiberi, P. Viikklepp, C.

- Lange, M. Rowhani, V. Avchinko, D. Katovich, D. Klimuk, V. Lobik, Z. Rohaya, A. Shirochyn, J. Kotrbova, M. Vasakova, A. B. Andersen, N. Smitsman, R. Mütterlein, S. De Lorenzo, L. Rusmane, A. Donica, I. Cernenco, V. Dubceac, F. Cuppen, I. De Guchtenaire, R. Meesters, M. Te Pas, B. Prins, A. Atunes, D. Gainaru, E. Ibraim, M. Tigau, J. Cayla, L. Fina, M. L. De Souza Galvao, and J. Maldonado, “Multidrug-resistant tuberculosis in europe, 2010-2011,” *Emerg. Infect. Dis.*, vol. 21, no. 3, pp. 409–416, 2015.
- [13] World Health Organization, “Global Tuberculosis Report,” Geneva, Switzerland, 2015.
- [14] D. Falzon, F. Mirzayev, F. Wares, I. G. Baena, M. Zignol, N. Linh, K. Weyer, E. Jaramillo, K. Floyd, and M. Raviglione, “Multidrug-resistant tuberculosis around the world: what progress has been made?,” *Eur. Respir. J.*, vol. 45, pp. 150–160, 2015.
- [15] C. Chiang, A. Van Deun, and D. A. Enarson, “A poor drug-resistant tuberculosis programme is worse than no programme: time for a change,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 17, no. April, pp. 714–718, 2013.
- [16] DGS, “Portugal - Infecção VIH, SIDA e Tuberculose em números - 2015,” Lisboa, 2015.
- [17] S. K. Sharma and A. Mohan, “Multidrug-Resistant Tuberculosis: a Menace That Threatens To Destabilize Tuberculosis Control,” *CHEST Journal*, vol. 130, no. 1, pp. 261–272, 2006.
- [18] A. Zumla, M. Raviglione, R. Hafner, and C. Fordham von Reyn, “Tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 368, no. 8, pp. 745–755, 2013.
- [19] C. R. Horsburgh, C. E. Barry, and C. Lange, “Treatment of Tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 373, no. 22, pp. 2149–2160, 2015.
- [20] C. Y. Chiang and H. S. Schaaf, “Management of drug-resistant tuberculosis,” *Int J Tuberc Lung Dis*, vol. 14, no. 6, pp. 672–682, 2010.
- [21] M. L. Antunes, J. Aleixo-Dias, A. F. Antunes, M. F. Pereira, E. Raymundo, and M. F. Rodrigues, “Anti-tuberculosis drug resistance in Portugal,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 4, no. 3, pp. 223–31, 2000.
- [22] C. Chuchottaworn, V. Thanachartwet, P. Sangsayunh, T. Z. M. Than, D. Sahassananda, M. Surabotsophon, and V. Desakorn, “Risk factors for multidrug-resistant tuberculosis among patients with pulmonary tuberculosis at the central chest institute of Thailand,” *PLoS One*, vol. 10, no. 10, pp. 1–17, 2015.
- [23] G. Poce and M. Biava, “Overcoming drug resistance for tuberculosis,” *Future Microbiol.*, vol. 10, no. 11, pp. 1783–1789, 2015.
- [24] J. A. Caminero, G. Sotgiu, A. Zumla, and G. B. Migliori, “Best drug treatment for multidrug-resistant and extensively drug-resistant tuberculosis,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 10, no. 9. Elsevier Ltd, pp. 621–629, 2010.
- [25] A. Faustini, A. J. Hall, and C. A. Perucci, “Risk factors for multidrug resistant tuberculosis in Europe: a systematic review,” *Thorax*, vol. 61, pp. 158–163, 2006.
- [26] A. Van Rie and R. M. Warren, “MDR tuberculosis control: time to change the dogma?,” *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 3, no. 12, pp. 907–909, 2015.
- [27] R. E. Chaisson and E. L. Nuermberger, “Confronting Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 366, no. 23, pp. 2223–2224, 2012.

- [28] A. H. Shahraki, P. Heidarieh, S. Z. Bostanabad, A. D. Khosravi, M. Hashemzadeh, S. Khandan, M. Biranvand, D. E. Schraufnagel, and M. Mirsaedi, “‘Multidrug-resistant tuberculosis’ may be nontuberculous mycobacteria,” *Eur. J. Intern. Med.*, vol. 26, no. 4, pp. 279–284, 2015.
- [29] K. Kumar and I. Abubakar, “Clinical implications of the global multidrug-resistant tuberculosis epidemic,” *Clin. Med. (Northfield. Il.)*, vol. 15, no. 6, pp. s37–s42, 2015.
- [30] D. W. Connell, M. Berry, G. Cooke, and O. M. Kon, “Update on tuberculosis: TB in the early 21st century,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 20, no. 120, pp. 71–84, 2011.
- [31] A. Zumla, P. Nahid, and S. T. Cole, “Advances in the development of new tuberculosis drugs and treatment regimens,” *Nat. Rev. Drug discov.*, vol. 12, no. 5, pp. 388–404, 2013.
- [32] P. M. Small and M. Pai, “Tuberculosis Diagnosis — Time for a Game Change,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, pp. 1070–1071, 2010.
- [33] Y. M. Mesfin, D. Hailemariam, S. Biadgign, and K. T. Kibret, “Association between HIV/AIDS and Multi-Drug Resistance Tuberculosis: A Systematic Review and Meta-Analysis,” *PLoS One*, vol. 9, no. 1, 2014.
- [34] World Health Organization, “WHO treatment guidelines for drug-resistant tuberculosis,” Geneva, Switzerland, 2016.
- [35] G. Sulis, R. Centis, G. Sotgiu, L. D’Ambrosio, E. Pontali, A. Spanevello, A. Matteelli, A. Zumla, and G. B. Migliori, “Recent developments in the diagnosis and management of tuberculosis,” *NPJ Prim Care Respir Med*, vol. 26, 2016.
- [36] J. A. Caminero and A. Scardigli, “Classification of antituberculosis drugs: a new proposal based on the most recent evidence,” *European Respiratory Journal*, 2015, vol. 46, no. 4, pp. 887–893.
- [37] A. Zumla, J. Chakaya, R. Centis, L. D’Ambrosio, P. Mwaba, M. Bates, N. Kapata, T. Nyirenda, D. Chanda, S. Mfinanga, M. Hoelscher, M. Maeurer, and G. B. Migliori, “Tuberculosis treatment and management-an update on treatment regimens, trials, new drugs, and adjunct therapies,” *The Lancet Respiratory Medicine*, vol. 3, no. 3, pp. 220–234, 2015.
- [38] E. W. Orenstein, S. Basu, N. S. Shah, J. R. Andrews, G. H. Friedland, A. P. Moll, N. R. Gandhi, and A. P. Galvani, “Treatment outcomes among patients with multidrug-resistant tuberculosis: systematic review and meta-analysis,” *The Lancet Infectious Diseases*, vol. 9, no. 3, Elsevier Ltd, pp. 153–161, 2009.
- [39] L. D’Ambrosio, R. Centis, G. Sotgiu, E. Pontali, A. Spanevello, and G. B. Migliori, “New anti-tuberculosis drugs and regimens: 2015 update,” *ERJ Open Res.*, vol. 1, no. 1, pp. 00010–02015, 2015.
- [40] A. Van Deun, A. Kya, J. Maug, A. H. Salim, P. K. Das, M. R. Sarker, P. Daru, and H. L. Rieder, “Short, Highly Effective, and Inexpensive Standardized Treatment of Multidrug-resistant Tuberculosis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, 2007.
- [41] C. Lange, R. Duarte, M. Fréchet-Jachym, G. Guenther, L. Guglielmetti, I. D. Olaru, O. Oliveira, R. Rumetshofer, N. Veziris, and F. van Leth, “Limited Benefit of the New Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen in Europe,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 194, 2016.
- [42] F. Varaine, L. Guglielmetti, H. Huerga, M. Bonnet, N. Kiria, J. K. Sitienei, M. Rich, and C. D. Mitnick, “Eligibility for the Shorter Multidrug-Resistant Tuberculosis Regimen: Ambiguities in

- the World Health Organization Recommendations,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 194, 2016.
- [43] G. Sotgiu, S. Tiberi, L. D’Ambrosio, R. Centis, A. Zumla, and G. B. Migliori, “WHO recommendations on shorter treatment of multidrug-resistant tuberculosis,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10037. Elsevier Ltd, pp. 2486–2487, 2016.
- [44] R. Moodley and T. R. Godec, “Short-course treatment for multidrug-resistant tuberculosis: the STREAM trials,” *Eur. Respir. Rev.*, vol. 25, no. 139, pp. 29–35, 2016.
- [45] B. Ghanashyam, “Changing the game for multidrug-resistant tuberculosis,” *The Lancet*, vol. 387, no. 10024. Elsevier Ltd, pp. 1149–1150, 2016.
- [46] I. D. Olaru, C. Lange, A. Indra, L. Meidlinger, S. Huhulescu, and R. Rumetshofer, “High Rates of Treatment Success in Pulmonary Multidrug-Resistant Tuberculosis by Individually Tailored Treatment Regimens,” *Ann. Am. Thorac. Soc.*, vol. 13, no. 8, pp. 1271–1278, 2016.
- [47] G. B. Migliori, B. Eker, M. D. Richardson, G. Sotgiu, J. P. Zellweger, A. Skrahina, J. Ortmann, E. Girardi, H. Hoffmann, G. Besozzi, N. Bevilacqua, D. Kirsten, R. Centis, and C. Lange, “A retrospective TBNET assessment of linezolid safety, tolerability and efficacy in multidrug-resistant tuberculosis,” *Eur. Respir. J.*, vol. 34, no. 2, pp. 387–393, 2008.
- [48] C. D. Mitnick, R. A. White, C. Lu, C. A. Rodriguez, J. Bayona, M. C. Becerra, M. Burgos, R. Centis, T. Cohen, H. Cox, L. D ’ambrosio, M. Danilovitz, D. Falzon, I. Y. Gelmanova, M. T. Gler, J. A. Grinsdale, T. H. Holtz, S. Keshavjee, V. Leimane, D. Menzies, G. B. Migliori, M. B. Milstein, S. P. Mishustin, M. Pagano, M. I. Quelapio, K. Shean, S. S. Shin, A. W. Tolman, M. L. Van Der Walt, A. Van Deun, and P. Viiklepp, “Multidrug-resistant tuberculosis treatment failure detection depends on monitoring interval and microbiological method,” *Eur. Respir. J.*, vol. 48, pp. 1160–1170, 2016.
- [49] G. Günther, C. Lange, S. Alexandru, N. Altet, K. Avsar, D. Bang, R. Barbuta, G. Bothamley, A. Ciobanu, V. Crudu, M. Danilovits, M. Dedicoat, R. Duarte, G. Gualano, H. Kunst, W. de Lange, V. Leimane, C. Magis-Escurra, A.-M. McLaughlin, I. Muylle, V. Polcová, C. Popa, R. Rumetshofer, A. Skrahina, V. Solodovnikova, V. Spinu, S. Tiberi, P. Viiklepp, and F. van Leth, “Treatment Outcomes in Multidrug-Resistant Tuberculosis,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 375, no. 11, pp. 1103–1105, Sep. 2016.
- [50] K. Gruber, “Curing multidrug-resistant tuberculosis: not all about the money,” *Lancet Respir.*, vol. 4, no. 11, pp. 870–871, 2016.
- [51] P. R. Donald and P. D. Van Helden, “The global burden of tuberculosis - Combating drug resistance in difficult times,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 360, no. 23, pp. 2393–2395, 2009.
- [52] P. M. Small, “Making Tuberculosis Care and Control Easy Again,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 194, no. 5, pp. 537–538, Sep. 2016.
- [53] H. Bin Xu, R. H. Jiang, and L. Li, “Pulmonary resection for patients with multidrug-resistant tuberculosis: Systematic review and meta-analysis,” *J. Antimicrob. Chemother.*, vol. 66, no. 8, pp. 1687–1695, 2011.
- [54] H. J. Kim, C. H. Kang, Y. T. Kim, S.-W. Sung, J. H. Kim, S. M. Lee, C.-G. Yoo, C.-T. Lee, Y. W. Kim, S. K. Han, Y.-S. Shim, and J.-J. Yim, “Prognostic factors for surgical resection in

- patients with multidrug-resistant tuberculosis.,” *Eur. Respir. J.*, vol. 28, no. 3, pp. 576–580, 2006.
- [55] S. Keshavjee and P. E. Farmer, “Picking Up the Pace — Scale-Up of MDR Tuberculosis Treatment Programs,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 19, pp. 1781–1784, Nov. 2010.
- [56] E. Nathanson, P. Nunn, M. Uplekar, K. Floyd, E. Jaramillo, K. Lonnroth, D. Weil, and M. Raviglione, “MDR Tuberculosis - Critical Steps for Prevention and Control,” *N. Engl. J. Med.*, vol. 363, no. 11, pp. 1050–8, 2010.
- [57] M. Mphahlele, A. S. Dharmadhikari, P. A. Jensen, S. N. Rudnick, T. H. van Reenen, M. A. Pagano, W. Leuschner, T. A. Sears, S. P. Milonova, M. van der Walt, A. C. Stoltz, K. Weyer, and E. A. Nardell, “Institutional Tuberculosis Transmission. Controlled Trial of Upper Room Ultraviolet Air Disinfection: A Basis for New Dosing Guidelines,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 192, no. 4, pp. 477–484, Aug. 2015.
- [58] P. Lowenthal, J. Westenhouse, M. Moore, D. L. Posey, J. P. Watt, and J. Flood, “Reduced importation of tuberculosis after the implementation of an enhanced pre-immigration screening protocol,” *Int. J. Tuberc. Lung Dis.*, vol. 15, no. 6, pp. 761–766, 2011.
- [59] G. J. Fox, O. Oxlade, and D. Menzies, “Fluoroquinolone therapy for the prevention of multidrug-resistant tuberculosis in contacts: A cost-effectiveness analysis,” *Am. J. Respir. Crit. Care Med.*, vol. 192, no. 2, pp. 229–237, 2015.

Anexos

Anexo I

O presente anexo inclui os dados sobre os casos de TB-MR internados entre 2010 e 2015 no Departamento de Infeciologia Respiratória do Hospital Pulido Valente e discutidos na **seção 3.3** do presente trabalho.

Os casos foram ordenados consoante a data de alta do internamento mais recente, tendo sido ocultados os códigos de internamento, do processo clínico e a data de alta (apenas sendo mencionado o ano), de forma a minimizar a informação clínica divulgada. Foram ainda excluídos outros dados, nomeadamente profissão, hábitos tabágicos, outros diagnósticos (além da tuberculose), reações adversas, categorias de risco e número de CD4 (no caso dos doentes VIH+), por serem considerados de importância limitada para a análise em questão.

Segue-se a descrição dos códigos necessários à interpretação da tabela - alguns dos quais utilizados no Departamento de Infeciologia do HPV e outros criados no contexto do atual trabalho.

Códigos e respetiva descrição:

Sexo	
M	masculino
F	feminino
Raça	
C	caucasiana
N	negra
Estado à saída	
M	Melhorado
ME	Mesmo estado
P	Piorado
F	Falecido
Imigrante, antecedentes de TB, internamentos anteriores por TB, infeção VIH-SIDA	
S	sim
N	não
Classificação da OMS	
CN	Caso Novo
RInsT	Retratamento por Insucesso Terapêutico
RIntT	Retratamento após Interrupção do Tratamento
RTC	Retratamento por Tuberculose Crónica
RR	Retratamento por Recidiva

Diagnósticos Principais	
1	Sem diagnóstico de Tuberculose
11	Tuberculose Pulmonar Infiltrativa
11,1	Tuberculose Pulmonar Nodular
11,2	Tuberculose Pulmonar Cavitada
11,3	Tuberculose Brônquica
11,6	Pneumonia Tuberculosa
11,7	Pneumotórax Tuberculoso
11,9	Tuberculose Pulmonar
12	Tuberculose Pleural
12,1	Tuberculose Ganglionar Torácica
12,3	Tuberculose Laríngea
13	Meningite Tuberculosa
13,2	Tuberculose Cerebral
13,4	Tuberculoma da medula espinal
14	Tuberculose Peritoneal
14,8	Tuberculose Intestinal/Retroperitoneal
15	Tuberculose Óssea
15,5	Tuberculose da Anca
15,9	Espondilodiscite Tuberculosa
16	Tuberculose Urogenital
17,2	Tuberculose Ganglionar Periférica
17,6	Tuberculose Suprarrenal
17,7	Tuberculose do Baço
17,9	Pericardite Tuberculosa
17,91	Tuberculose Gástrica
18,9	Tuberculose Miliar

Antibacilares	
1	Isoniazida
2	Rifampicina
3	Pirazinamida
4	Etambutol
5	Estreptomicina
6	Ciprofloxacina
7	Ofloxacina
8	Etionamida
9	Ciclosserina
10	PAS
11	Capreomicina
12	Canamicina
13	Rifabutina
14	Clofazimina
15	Sem Terapêutica
16	Desconhecido
17	Sem Resistência
18	TSA em curso
19	Sparfloxacina
20	Claritromicina
21	Amicacina
22	Amoxicilina-Clavulanato
23	Levofloxacina
24	Azitromicina
25	Tiacetazona
26	Moxifloxacina
27	Linezolide
28	Não efetuado
29	Meropenem
30	Doxiciclina
31	Cefoxitina
32	Bedaquilina

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

Ano da alta	Sexo	Idade	Raça	Imigrante	Antecedentes de TB	Internamentos anteriores por TB	Número de tratamentos anteriores	Duração média dos tratamentos anteriores	Diagnósticos principais	Infeção VIH/SIDA	Resistência antibacilar	Terapêutica antibacilar	Dias de internamento	Estado à saída	Classificação da OMS
2010	M	30	C	N	N	S	2	0,2	11,2	N	1-2-3-4-5-8-7-11	27-21-10-9-26	155	M	CN
2010	M	23	C	N	N	N	0		11,9	N	1-2-3-4-5-7-12-8-9	26-10-27	28	M	CN
2010	M	67	C	N	N	N	1	6,0	11,2	N	1-2-3-4-8-5-7-9-12	10-27-21-26-20	166	M	RInsT
2010	F	29	N	N	S	S	2	2,0	17,2	S	1-2-3-5-11-8	4-7-21-9-10	36	M	RIntT
2010	M	49	C	N	S	S	3	6,0	11,1-16	S	1-2-3-4-5-11-21-12-6-7-8-14	26-9-27	8	M	RIntT
2010	M	31	N	Angola	N	N	0	0,0	11,2	S	1-2-4-3-7	10-8-21-9	72	M	CN
2010	M	58	C	N	N	S	4	9,0	11,2	N	2-1-5-4-8-7-12-21-6	10-3-27-9-20	26	M	RIntT
2010	F	76	C	N	N	N	0	0,0	11,9 - 12,1 - 17,2	N	1-2-3-5-11-21-12-8	4-26-21-9	49	M	CN
2010	M	34	C	Ucrânia	N	N	0	0,0	18,9 - 11-17,7	S	1-2-3-4-5-21-8	8-21-26-10	83	M	CN
2011	M	61	N	Cabo Verde	N	N	0	0,0	11	N	1-2-3-4-5-12-11-21-8	26-10-9-27	136	F	CN
2011	M	45	C	Moldávia	N	N	0	0,0	11,9	N	1-2-3-5-8	4-9-10-26-27-21	38	M	RTC
2011	F	24	N	Angola	N	N	0	0,0	11,2	N	1-2-5	3-4-21-26-9	45	M	CN
2011	M	53	N	N	N	N	1	13,0	11	S	1-2-4-3-5-8-21-11	26-9-10-27-20	22	M	RInsT
2011	M	81	C	N	N	N	0	0,0	11	N	1-2-3-5	21-26-4-9-10	23	M	CN

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

2011	M	23	C	N	N	N	1	12,0	11	S	5-2-3- 1-11- 21-8-12	10-27- 4-26-9- 20	29	M	RInsT
2011	F	59	N	N	N	N	0	0,0	11,2	N	12-1-2- 3-4-5- 8-11-21	26-9- 10-27	31	M	CN
2011	M	20	N	Guiné- Bissau	N	N	0	0,0	11,2 - 12,1	N	1-2-4- 3-5-12- 21-8-11	10-26- 27-9-20	252	M	CN
2011	M	46	C	N	N	S	0	0,0	11,2	N	9-7-1- 2-3-4- 5-12-8	21-26- 9-10-27	19	ME	CN
2011	M	35	C	Roménia	N	N	1	1,0	11,2	N	1-2-3	21-26- 10-9-4	25	M	CN
2012	M	55	C	N	N	N	0	0,0	11,2	S	1-2-3- 5-21- 12-11-8	21-9- 26-27	100	M	CN
2012	F	53	N	Cabo Verde	N	N	1	3,0	11	S	1-2-3- 4-5-12- 9	21-26- 9-10-20	75	F	RInsT
2012	M	59	C	N	N	N	0	0,0	11,2	N	1-2-3- 5-10	21-26- 9-8-4	186	M	CN
2012	M	36	C	N	N	N	0	0,0	11,2	S	1-2-7-8	9-10- 21-26-3	35	M	CN
2012	M	21	C	N	N	S	0	0,0	11,2	N	1-2-3- 4-5	3-21- 26-10-9	7	M	CN
2012	M	21	N	Angola	S	S	2	2,0	11,2	N	1-2-3- 4-5-8	21-26- 10-9	32	M	RInsT
2012	M	36	C	N	S	S	1	24,0	11,9	S	1-2-3- 4-5-21- 11-8-7	26-9- 10-20- 22	82	M	RR
2012	F	30	C	Ucrânia	N	N	0	0,0	11,2	N	1-2	21-3-9- 10-26	37	M	CN
2013	F	34	N	N	N	N	0	0,0	11,2	N	1-2-5-4	3-21- 26-9-10	101	M	CN
2013	M	37	C	Roménia	S	S	2	4,0	11,9	S	1-2-3-5	3-4-21- 26-9-27	66	M	RR
2013	M	36	N	Cabo Verde	S	S	2	2,5	11,2	S	1-2-3- 4-5-7- 12-8-9	21-26- 10-20	21	ME	RIntT
2013	M	46	C	N	N	N	0		11,2 - 12,1	N	1-2-3- 4-5-8	3-10-9- 21-26	112	M	CN
2013	M	35	C	Roménia	S	S	1	3,0	11,2	N	1-2-4-5	21-8-3- 10-9	72	M	RInsT
2013	F	23	C	N	S	S	2	1,0	11,2	N	1-2-3- 4-5-21- 11-8-7	3-21- 26-10-9	28	M	RIntT
2014	M	23	C	Roménia	S	S	4	10,0	11,2	N	1-2-3- 4-5-8	23-10- 9-20-27	8	M	RInsT

Tuberculose Multirresistente – a realidade atual

2014	M	37	C	N	N	S	1	3,0	11,2	N	1-2-3-4-5-8-7	21-3-27-26-9-10	19	ME	RInsT
2014	M	53	C	N	N	N	2	18,0	16	N	1-2-3-4-5-7-8-12	3-11-26-10-9	17	M	RR
2014	M	60	C	N	S	S	2	18,0	11,9 - 17,2	S	1-2-3-4-11-12-6-7-8-10-5	4-9-27	16	M	RIntT
2014	M	50	C	N	N	N	0	0,0	11,2	N	1-2-3-4-5-7-8-12	1-2-3-4	15	M	CN
2014	M	48	C	N	N	S	1	12,0	11,1	S	1-2-3	21-4-26-6-8	16	F	RR
2015	M	77	C	N	S	S	1	6,0	11,2	S	1-2-5-3-8	3-21-26-9-10	90	M	RR
2015	M	60	N	Cabo Verde	N	N	0	0,0	11-11,3	S	1-2-3-5	21-4-26-9-27	8	P	CN
2015	M	41	C	N	S	S	1	18,0	11,2	N	1-2-3-5	3-4-21-26-8-9-10	23	M	RR
2015	M	60	N	Cabo Verde	N	N	1	9,0	11,2	N	1-2-3-4-5-8	14-20-26-9-10	195	F	CN
2015	F	41	N	Angola	S	S	2	9,0	15,9 - 15	S	1-2-4-5-8	3-26-9-10-27	61	P	RR
2015	M	44	C	N	N	N	0	0,0	12	N	1-2-8	4-3-21-23-8-10	17	P	CN